



РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНО ВЫЯВЛЯЕМЫЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ (обзор литературы)

Е. А. Садовничук, М. П. Топузова, В. А. Малько, О. А. Щербакова, Г. Н. Бисага

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия

РЕЗЮМЕ. Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, поражающее центральную нервную систему (ЦНС) и сопровождающееся процессами нейродегенерации. На сегодняшний день доказано, что ключевую роль в инвалидизации пациентов играют процессы нейродегенерации. Основными инструментами выявления нейродегенерации при РС в настоящее время рассматриваются магнитно-резонансная томография (МРТ), оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки, полимодальные вызванные потенциалы. В качестве маркеров нейродегенерации при РС в связи с МРТ изучаются гипointенсивные T1 очаги («черные дыры»), отложение металла в виде «железных ободков» (англ. iron rim lesion, IRI) вокруг хронических активных очагов, постепенный рост размеров очагов вне обострений заболевания, атрофия мозга с уменьшением его объема в целом и объемов отдельных структур, с увеличением размеров боковых желудочков и субарахноидальных пространств при МР-морфометрии, а также диффузные изменения внешне интактного белого и серого вещества мозга. В качестве новых дифференциально-диагностических признаков и патогенетических проявлений РС изучаются симптом центральной вены (CVS) и лептоменингеальное контрастное усиление. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет регистрировать активацию микроглии как основу возникающих зон нейродегенерации. Раннее выявление маркеров нейродегенерации дает возможность прогнозировать тяжесть течения РС, контролировать эффективность терапии, отслеживать переход ремиттирующей формы РС в прогрессирующую и своевременно осуществлять смену препаратов, изменяющих течение РС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейродегенерация, патогенез, маркеры, рассеянный склероз, железные ободки, черные дыры, T1 очаги, T1/T2-соотношение, оптическая когерентная томография, симптом центральной вены, лептоменингеальное контрастное усиление, вызванные потенциалы.

Для цитирования: Садовничук Е. А., Топузова М. П., Малько В. А., Щербакова О. А., Бисага Г. Н. Рассеянный склероз: механизмы нейродегенерации. Инструментально выявляемые маркеры нейродегенерации. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):158–163. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_158

MULTIPLE SCLEROSIS: MECHANISMS OF NEURODEGENERATION. INSTRUMENTAL MARKERS OF NEURODEGENERATION (literature review)

E. A. Sadovnichuk, M. P. Topuzova, V. A. Malko, O. A. Shherbakova, G. N. Bisaga

Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova st., Saint-Petersburg, 197341, Russia

SUMMARY. Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system associated with demyelination. It has been proven that neurodegeneration processes play a key role in the disability of patients. Instrumental possibilities for detecting neurodegeneration in MS include magnetic resonance imaging (MRI), optical coherence tomography of the retina and evoked potentials. The signs of neurodegeneration on MRI include the detection of hypointensive T1 and hyperintensive T2 lesions, T1/T2 ratio, the appearance of metal deposition as “iron rims” (IRI), an increase in the size of the lateral ventricles and a decrease in cerebral parenchyma with MR morphometry. The central vein symptom (CVS) and leptomeningeal contrast enhancement are studied as differential diagnostic signs. With positron emission tomography (PET) it is possible to identify foci of microglia activation as a future localization of neurodegeneration. Early detection of markers of neurodegeneration permits to predict the severity of the course of MS, monitor the effectiveness of treatments, the transition of the remitting form of MS to the progressive form and promptly change the MS modifying therapies.

KEYWORDS: neurodegeneration, pathogenesis, markers, multiple sclerosis, iron rims, black holes, T1/T2-weighted ratio, optical coherence tomography, central vein sign, leptomeningeal contrast enhancement, evoked potentials.

For citation: Sadovnichuk E. A., Topuzova M. P., Malko V. A., Shherbakova O. A., Bisaga G. N. Multiple sclerosis: mechanisms of neurodegeneration. Instrumental markers of neurodegeneration. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3):158–163. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_158

Введение. Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное заболевание, поражающее центральную нервную систему (ЦНС) и сопровождающееся процессами нейродегенерации. По данным исследования 2020 года численность людей с диагнозом РС составляла 2,8 млн человек [1]. В сравнении с 2013 годом количество заболевших увеличилось и продолжает иметь тенденцию к росту. Заболевание характеризуется вариабельными клинической картиной, течением и прогнозом, что в ряде случаев затрудняет постановку диагноза, а также контроль прогрессирования заболевания.

На сегодняшний день выделяют ряд факторов, предрасполагающих к развитию РС: наследственность, женский пол, дефицит витамина D, территория проживания, некоторые инфекционные агенты и др. [2].

Механизмы нейродегенерации при РС.

Ранее РС считался исключительно воспалительным заболеванием, но сейчас доказано, что ключевую роль в инвалидизации пациентов играют процессы нейродегенерации. Разные типы течения РС отличаются темпом (активностью) нейродегенеративных процессов. Относительно медленное прогрессирование и накопление неврологического дефицита более характерно для вторично-прогрессирующего РС, изначально несколько более ускоренное прогрессирование — для первично-прогрессирующего, и, наконец, наличие обострений без явного прогрессирования инвалидизации (исключая остаточный «ступенеобразный» дефект) или с минимальным, определяемым лишь специальными методами прогрессированием, типично для ремиттирующего РС [2]. Возможность определения маркеров нейродегенерации имеет большое значение в прогнозировании тяжести течения РС и развития инвалидизации.

При РС происходит повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что обуславливает проникновение иммунных клеток в ЦНС. За этим вскоре следует острое воспаление с повреждением структур ЦНС. Существует гипотеза, что процессы нейродегенерации происходят с самого начала заболевания, но моментом прогрессирования, вероятно, становится тот этап, когда нервные волокна теряют способность к ремиелинизации [3]. При РС воспаление и нейродегенерация зависимы друг от друга [4]. Проникающие в ЦНС при обострении активированные Т и В лимфоциты способны при определенных условиях образовывать скопления — фолликулоподобные структуры. Последние рассматриваются как третичная лимфоидная ткань, которая способная к самоорганизации и продукции олигоклональных иммуноглобулинов и медиаторов воспаления, вероятно, играющих важную роль в хроническом воспалении и повреждении миелина и аксонов. В новых очагах, в большей степени на их периферии, может сохраняться способность к ремиелинизации.

Установлено, что в развитии инвалидизации при РС ведущую роль играют не процессы воспаления,

как считалось ранее, а процессы нейродегенерации [5]. Существует обоснованное предположение, что при РС первоначально под действием определенных гуморальных факторов возникают процессы нейродегенерации, а воспалительный ответ происходит вторично, а далее эти процессы протекают параллельно, усиливая друг друга [5]. Существенно роль в повреждении играет активированная микроглия, которая продуцирует активные формы кислорода и азота [3, 4, 6]. Показано, что оксидативный стресс вызывает повреждение митохондрий и клеток-предшественниц олигодендроцитов, участвующих в процессах ремиелинизации [4]. В процессах повреждения также участвуют ионы железа: при воспалении повышается синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли альфа), которые стимулируют синтез гепсидина — пептида, синтезируемого гепатоцитами и регулирующего метаболизм железа [4]. Это ведет к тому, что регуляция обмена железа нарушается и внутри клеток накапливаются токсические ионы железа, усиливается оксидативный стресс и повреждение нейронов [5]. Установлено, что нейродегенеративные процессы при РС затрагивают не только белое вещество, но и глубокие слои серого вещества [4, 5].

На сегодняшний день существует ряд маркеров, которые могут свидетельствовать о нейродегенерации и уже используются в практике, другие еще находятся на стадии изучения. В данной статье мы рассмотрим инструментальные возможности выявления нейродегенеративных изменений при РС.

Магнитно-резонансная томография.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) на сегодняшний день является одним из необходимых исследований для постановки диагноза РС. Помимо диагностики, ряд показателей МРТ также характеризует прогрессию заболевания. Известно, что процессы нейродегенерации сопровождаются увеличением количества гиперинтенсивных T2 и гипоинтенсивных T1 взвешенных очагов на МРТ, увеличением объема боковых желудочков, а также уменьшением количества серого и белого вещества [7, 8]. Согласно данным Джапаралиева Н. Т. и соавт., увеличение размеров боковых желудочков и уменьшение мозговой паренхимы и мозолистого тела, выявляемые при помощи МР-морфометрии, коррелируют с клиническим прогрессированием заболевания, оцененном по шкале EDSS [9].

T1 гипоинтенсивные очаги, выявляемые на МРТ у пациентов с РС в головном мозге, также называемые «черными дырами», отражают области, в которых происходит гибель аксонов. Количество таких очагов возрастает с течением заболевания и коррелирует с его прогрессией [10].

T2 гиперинтенсивные очаги наиболее характерны для воспалительного процесса, однако их количественный рост также сопровождает прогрессирование РС. Увеличение числа и размеров T2 очагов коррелирует с процессами атрофии в ЦНС [11].

В качестве перспективного маркера нейродегенерации изучается T1/T2 отношение. Согласно Boaventura M. и соавт. Снижение T1/T2 отношения коррелирует с инвалидизацией пациентов с РС [12]. Также известно, что снижение T1/T2 отношения выявляется на ранних стадиях РС и отражает повреждение коркового вещества [13]. Была выявлена связь T1/T2 отношения с клинической прогрессией по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) [14]. Однако маркер требует дальнейших исследований, не до конца выяснено влияние процессов воспаления и отложения железа на T1/T2 отношение [12].

Выявленный при помощи МРТ гипointенсивный сигнал, визуализирующий сосуд в очаге повреждения белого вещества, получил название *симптома центральной вены* (англ. central vein sign, CVS). Кровеносные сосуды характеризуются накоплением в них железа и дезоксигемоглобина, поэтому выявление CVS возможно в тех режимах МРТ, которые чувствительны к парамагнетикам — T2* и SWI [15]. Вокруг подобного сосуда располагается очаг воспаления и демиелинизации. CVS выявляется при любом типе течения РС и в значительной степени менее характерен для других заболеваний ЦНС, что делает его перспективным маркером для дифференциальной диагностики [15, 16, 17, 18]. Однако, не до конца исследованы связь с сопутствующими сосудистыми патологиями, причины неоднородного распределения сосудов в очагах повреждения, поэтому для использования CVS в диагностике необходимы дальнейшие исследования. Также недостатком применения CVS является трудность его выявления из-за небольших размеров, но в перспективе вероятно развитие автоматизированного обнаружения данного симптома [16].

В процессе развития РС в ЦНС формируются множественные очаговые скопления иммунных клеток, в большей степени В-лимфоцитов, т.н. третичные лимфоидные фолликулы. При проведении МРТ с контрастом эти фолликулы способны длительно (до нескольких лет) накапливать контрастное вещество, что проявляется усилением магнитно-резонансного сигнала в какой-либо области субарахноидального пространства — *лептоменингеальное контрастное усиление* [19]. Определение данного маркера возможно как при помощи высокопольных (7 Т) МРТ аппаратов, так как на аппаратах 3 Т, хотя и в меньшем проценте случаев (30 %), однако аппараты с силой поля 7 Т не разрешены в повседневной клинической практике и отсутствуют в большинстве лечебных учреждений [19]. Выделяют два типа лептоменингеального контрастного усиления: узловое, характеризующееся одиночными узелками усиления контраста, и диффузное, при котором контрастные участки распространены диффузно в субарахноидальном пространстве [20]. При РС, в особенности его прогрессирующих типах, нередко наблюдается диффузное распространение контрастного усиления. Узловое усиление может наблюдаться у больных на ранних стадиях РС, но иногда встречается

и у здоровых людей. Явление контрастного усиления наблюдается и при ряде других заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением мозговых оболочек. В частности, у пациентов с вирусом иммунодефицита человека может развиваться картина лептоменингеального контрастного усиления, аналогичная таковой у пациентов с РС [19]. Диффузное распространение контрастного усиления в субарахноидальном пространстве отражает повреждение гематоэнцефалического барьера [20]. На сегодняшний день остается под вопросом связь очагов контрастного усиления с демиелинизацией: в ряде исследований выявлено, что области, окружающие контрастные очаги лимфоидных фолликулов, подвержены процессам нейродегенерации, однако другие авторы не находят подобной закономерности [19]. Таким образом, лептоменингеальное контрастное усиление выступает как возможный метод инструментальной оценки нейродегенеративных процессов и требует дальнейшего изучения.

Кроме того, при помощи МРТ можно обнаружить так называемые *железные ободки* (англ. iron rim lesion, IRI), т.к. накопленное железо дает картину четкой границы. В процессе демиелинизации происходит высвобождение железа, которое захватывается макрофагами и микроглией на периферии пораженного очага [21]. Отложение железа играет роль в усилении процессов нейродегенерации. Около половины очагов хронического воспаления при РС окружено IRI [22]. Для таких очагов характерна потеря способности к ремиелинизации, что ведет к необратимому повреждению данных участков мозга. В сравнении с очагами без IRI миелиновые волокна в зонах с ободками повреждены в большей степени [22]. Появление большего количества IRI наблюдается при переходе РС в форму вторичного прогрессирования, что позволяет рассматривать IRI в качестве возможного маркера прогрессии РС [22]. По данным исследования Meaton I. и соавт. у пациентов в очагах с IRI также выявлялся CVS [21]. При этом CVS пока не считается полностью специфичным по отношению к РС, но в комбинации с IRI CVS может стать весьма надежным диагностическим критерием РС. Также, по данным исследования Dal-Bianco A. и соавт., наличие IRI сочетается с более высокими значениями легких цепей нейрофиламентов сыворотки и большей величиной боковых желудочков, что также указывает на то, что IRI может быть маркером нейродегенеративных процессов [22].

Оптическая когерентная томография сетчатки.

Нарушения зрительных функций является одним из ранних симптомов РС [23, 24]. Оптическая когерентная томография сетчатки (ОКТ) определяет структурную целостность сетчатки и толщину ее отдельных клеточных слоев. Известно, что истончение сетчатки коррелирует с прогрессированием заболевания, что позволяет применять его для оценки процессов нейродегенерации [11]. Для этого используются

показатели толщины ганглиозных клеток и толщины нервных волокон сетчатки, которые значительно снижаются у пациентов с РС [23]. У ряда пациентов с РС уже на начальных этапах заболевания развивается клиническая картина неврита зрительного нерва, обуславливающая истончение сетчатки, однако даже в отсутствии неврита происходит повреждение зрительного аппарата, что выявляется при ОКТ и может быть обусловлено ретроградной нейродегенерацией при перенесенном субклиническом неврите зрительного нерва или же при первичном повреждении ганглиозных клеток в течение развития РС [23]. Степень истончения слоев сетчатки при ОКТ коррелирует с атрофией головного мозга на МРТ [25]. Также некоторые исследователи установили связь между показателями ОКТ и инвалидизацией по шкале EDSS [23]. Кроме того, была выявлена обратная корреляция между уровнями тяжелых и легких цепей нейрофиламентов и толщиной сетчатки по данным ОКТ [26]. Преимуществом ОКТ признаны неинвазивность, быстрота и легкость проведения.

Позитронно-эмиссионная томография.

Активация микроглии при РС сопровождается повреждением аксонов, что ведет к активному процессу нейродегенерации [4]. Раннее обнаружение повышение активности микроглии может стать способом контроля процессов нейродегенерации. Используя метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), можно избирательно выявлять участки активации микроглии после накопления в них специфичных трейсеров (радионуклидов). Активированная микроглия вырабатывает транслокаторный белок (англ. Translocator protein, TSPO), участвующий в процессах воспаления. Он экспрессируется в норме в небольших количествах, но при патологических процессах его экспрессия повышается. Радионуклиды, тропные к белку TSPO могут быть использованы при ПЭТ. Исследования показали, что очаги активации микроглии, выявленные при помощи ПЭТ, также выявлялись на T1 и T2 взвешенных изображениях МРТ [6, 27, 28]. Возможно, синтез новых радионуклидов к мишеням в будущем может стать высоко специфичным методом для выявления очагов воспаления и формирующейся нейродегенерации [29]. На сегодня ПЭТ имеет мало преимуществ перед МРТ, а также уступает МРТ в вопросе стоимости и доступности.

Вызванные потенциалы.

Методика вызванных потенциалов (ВП) используется для оценки функциональной целостности анализаторов и представляет собой регистрацию ответа головного мозга на внешние раздражители. По большинству параметров этот метод сегодня уступает МРТ, однако метод ВП показал свою значимость в наблюдении за прогрессированием поражения функций зрительного анализатора при РС. Зрительные ВП имеют прогностическую ценность уже на ранних этапах заболевания [8]. Повторные исследования зрительных ВП могут быть использованы для оценки нейродегенерации, так как они коррелируют с баллом по шкале

EDSS, что позволяет применять метод для определения прогрессии РС и инвалидизации [8, 11].

Обсуждение. Таким образом, из инструментально выявляемых маркеров, особую важность имеет МРТ. Этот метод обязателен как в процессе диагностики РС, так и во время оценки тяжести течения и прогнозирования. Сегодня уже применяется выявления очагов поражения на T1 и T2 взвешенных изображениях, а также МР-морфометрия. Исследуются и другие возможности МРТ диагностики: T1/T2 отношение, выявление CVS, IR1 и лептоменингеального контрастного усиления. Среди инструментальных методов оценки нейродегенерации при РС в последние годы активно используют ОКТ сетчатки. ВП, в целом, сохраняют свое значение, однако с появлением ОКТ и широким использованием МРТ, они в некоторой степени, отошли на второй план. В перспективе ожидается увеличение количества ПЭТ исследований с целью выявления на ранних этапах в мозге областей активации микроглии, ассоциированных с нейродегенерацией.

Выводы. Рассеянный склероз — заболевание, сопровождающееся не только демиелинизацией, но и нейродегенерацией, обуславливающей накопление неврологического дефицита и инвалидизацию пациентов. Выявление маркеров нейродегенерации дает возможность прогнозировать тяжесть течения РС, контролировать эффективность терапии, отслеживать переход ремиттирующей формы РС в прогрессирующую и своевременно осуществлять смену препаратов, изменяющих течение РС.

Уже сегодня ряд исследований рассматривает взаимосвязь различных маркеров нейродегенерации и увеличение их специфичности при совместном применении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов. Работа авторов поддержана грантом Российского научного фонда № 23-25-00419. **Conflict of interest.** This work was supported by the Russian Science Foundation under grant no 23-25-00419.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00419/This work was supported by the Russian Science Foundation under grant no 23-25-00419.

ORCID авторов/ ORCID of authors:

Садовничук Екатерина Александровна/
Sadovnichuk Ekaterina,
<https://orcid.org/0009-0007-6275-2725>

Тонусова Мария Петровна/Tonuzova Mariya Petrovna,
<https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Малько Валерия Алексеевна/Malko Valeriya Alekseevna,
<https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

Бусага Геннадий Николаевич/Gennady N. Bisaga,
<https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>

Щербак Олесь Александровна/
Shcherbakova Olesya Aleksandrovna,
<https://orcid.org/0000-0003-0579-827X>

Литература/References:

- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816–1821. doi:10.1177/1352458520970841.
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *European Journal of Neurology*. 2019;26(1):27–40. doi:10.1111/ene.13819.
- Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017;140(3):527–546. doi: 10.1093/brain/aww258.
- Елисеева Д.Д., Захарова М.Н. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(72):513. [Eliseeva DD, Zakharova MN. Mechanisms of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2022;122(72):513. (In Russ.).] doi:10.17116/jnevro20221220725. EDN: IEDSCQ.
- Correale J, Marrodan M, Ysraelit MC. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicine*. 2019;7(1):14. Published 2019 Feb 20. doi: 10.3390/biomedicine7010014.
- Guerrero BL, Sciotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe?. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:374. Published 2020 Mar 20. doi: 10.3389/fimmu.2020.00374.
- Кобысь Т.О., Мяловицкая Е.А. Клинические и магнитно-резонансно-томографические проявления активности демиелинизирующего процесса у больных рассеянным склерозом. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2013; 3(19):23–34. [Kobys TO, Myalovitskaya EA. Clinical and magnetic resonance tomographic signs of the activity of demyelinating process in patients with multiple sclerosis. *Nevrologija i nejrohirurgija. Vostochnaja Evropa*. 2013; 3(19):23–34. (In Russ.).] EDN: RCHGYX.
- Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Повереннова И.Е., Баранова О.М. Предикторы активности и прогрессии рассеянного склероза (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17(1):108–113. [Zakharov AV, Khivintseva EV, Poverennova IE, Baranova OM. Predictors of activity and progression of multiple sclerosis (review). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2021;17(1):108–113. (In Russ.).] EDN: GDMYCS.
- Джапаралиева Н.Т., Алтымышева Н.А., Диканбаева К.Э., Таиров Б.М. МРТ-морфометрические показатели атрофии головного мозга при рассеянном склерозе. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2021. 3:16–24. [Dzhaparaliev NT, Altymysheva NA, Dikanbaeva KE, Tairov BM. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *Zdravooohranenie Kyrgyzstana*. 2021;3:16–24. (In Russ.).] doi: 10.51350/zdravkg202193216. EDN: ONXVSW.
- Брюхов В.В., Кротенкова И.А., Морозова С.Н., Кротенкова М.В. Современный взгляд на МРТ-диагностику рассеянного склероза: обновленные МРТ-критерии 2016 г. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017; 2(2):66–73. [Brjuchov VV, Krotenkova IA, Morozova SN, Krotenkova MV. A current view on the MRI diagnosis of multiple sclerosis: an update of 2016 revised MRI criteria. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*. 2017; 2(2):66–73. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro20171172266–73. EDN: YPHWZL
- Mey GM, Mahajan KR, DeSilva TM. Neurodegeneration in multiple sclerosis. *WIREs Mechanisms of Disease*. 2023;15(1): e1583. doi:10.1002/wsbm.1583.
- Boaventura M, Sastre-Garriga J, Garcia-Vidal A, et al. T1/T2-weighted ratio in multiple sclerosis: A longitudinal study with clinical associations. *NeuroImage: Clinical*. 2022;34:102967. doi:10.1016/j.nicl.2022.102967.
- Righart R, Biberacher V, Jonkman LE, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis detected by the T1/T2-weighted ratio from routine magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*. 2017;82(4):519–529. doi:10.1002/ana.25020.
- Cappelle S, Pareto D, Sunaert S, et al. T1w/FLAIR ratio standardization as a myelin marker in MS patients. *NeuroImage: Clinical*. 2022;36:103248. doi:10.1016/j.nicl.2022.103248.
- Белов С.Е., Бойко А.Н. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1S):29–32. [Belov S.E., Boyko A.N. The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1S):29–32. (In Russ.).] doi:10.14412/2074–2711–2020–1S-29–32. EDN: AMSDZR.
- Bhandari A, Xiang H, Lechner-Scott J, Agzarian M. Central vein sign for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Radiology*. 2020;75(6):479.e9–479.e15. doi:10.1016/j.crad.2020.01.011.
- Куканов К.К., Зрелов А.А., Самочерных К.А., Олюшин В.Е., Потемкина Е.Г., Улитин А.Ю. Сравнительный анализ стереотаксического и эндоскопического методов биопсии опухолей головного мозга (обзор литературы). *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2020;12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX [Kukanov K. K., Zrelov A. A., Samochernykh K. A., Olyushin V. E., Potemkina E. G., Ulitin A. Yu. Comparative analysis of stereotaxic and endoscopic methods of biopsy of brain tumors (literature review). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova*. 2020;12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX (In Russ.).]
- Зрелов А.А., Куканов К.К., Самочерных К.А., Улитин А.Ю., Нечаева А.С., Тастанбеков М.М. Использование эндоскопического и стереотаксического методов в хирургии опухолей головного мозга (клинические случаи). *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2020; 12(2):48–52. eLIBRARY ID: 42977467 EDN: VXPECQ [Zrelov A. A., Kukanov K. K., Samochernykh K. A., Ulitin A. Yu., Nechaeva A. S., Tastanbekov M. M. Use of endoscopic and stereotaxic methods in brain tumor surgery (clinical cases). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova*. 2020; 12(2):48–52. eLIBRARY ID: 42977467 EDN: VXPECQ (In Russ.).]
- Абрамова А.А., Закройщикова И.В., Кротенкова И.А., Кочергин И.А., Захарова М.Н. Эктопические лимфоидные В-клеточные фолликулы при рассеянном склерозе: роль в патогенезе заболевания и прогностическая значимость. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(102):2127. [Abramova AA, Zakroyshchikova IV, Krotenkova IA, Kochergin IA, Zakharova MN. Leptomeningeal B-cell follicles in multiple sclerosis: a role in the pathogenesis and prognostic value. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2019;119(102):2127. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro20191191021. EDN: VXDIFS.
- Harrison DM, Wang KY, Fiol J, et al. Leptomeningeal Enhancement at 7T in Multiple Sclerosis: Frequency, Morphology, and Relationship

- to Cortical Volume. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2017;27(5):461–468. doi:10.1111/jon.12444.
21. Meaton I, Altokhis A, Allen CM, et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2022;28(14):2212–2220. doi:10.1177/13524585221118677
22. Dal-Bianco A, Schranzer R, Grabner G, et al. Iron Rims in Patients With Multiple Sclerosis as Neurodegenerative Marker? A 7-Tesla Magnetic Resonance Study. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:632749. doi:10.3389/fneur.2021.632749.
23. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye*. 2018;32(5):884–888. doi:10.1038/s41433-017-0010-2.
24. Синеок Е.В., Малов И.В., Власов Я.В. Ранняя диагностика нейродегенеративных изменений при рассеянном склерозе на основе программы диагностики сетчатки. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(82):913. [Sineok EV, Malov IV, Vlasov Ia V. The early diagnosis of neurodegenerative changes in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome based on optical coherence tomography of the retina. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2015;115(82):913. (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro2015115829–13. EDN: VHVEFV.
25. Сазонов Д.В., Бабенко Л.А., Ярмошук А.В., Дидрих Е.М., Полякова Д.И., Кликич Е.Н. Возможности использования оптической когерентной томографии сетчатки глаза для оценки атрофии головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология Сибери*. 2018;1(3):44–52. [Sazonov DV, Babenko LA, Yarmoschuk AV, Didrikh EM, Polyakova DI, Klikich EN. Use of the retinal optical coherence tomography for evaluation of brain atrophy in patients with multiple sclerosis. *Nevrologija Sibiri*. 2018;1(3):44–52. (In Russ.)]. EDN: XZRDWH.
26. Olbert E, Struhal W. Retinal imaging with optical coherence tomography in multiple sclerosis: novel aspects. *Retinale Bildgebung mittels optischer Kohärenztomographie bei multipler Sklerose: neue Aspekte. Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2022;172(15–16):329–336. doi:10.1007/s10354-022-00925-2.
27. Niccolini F, Su P, Politis M. PET in multiple sclerosis. *Clinical Nuclear Medicine*. 2015;40(1): e46–e52. doi:10.1097/RLU.0000000000000359.
28. Поспелова М.Л., Терновых И.К., Руднева В.А., Алексеева Т.М., Олюшин В.Е., Ефимцев А.Ю., Куканов К.К., Лепехина А.С., Иванова Н.Е., Улитин А.Ю. Диагностика опухоли головного мозга в практике невролога и нейрохирурга: клинический случай. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2020; 12(3):74–78 EDN: YJHINN [Pospelova M.L., Ternovy`kh I.K., Rudneva V.A., Alekseeva T.M., Olyushin V.E., Efimczev A. Yu., Kukanov K. K., Lepekhina A. S., Ivanova N. E., Ulitin A. Yu. Diagnostika opukholi golovnogogo mozga v praktike nevrologa i nejrokhirurga: klinicheskij sluchaj. *Rossijskij nejrokhirurgicheskij zhurnal im. professora A. L. Polenova*. 2020; 12(3):74–78 (In Russ.). EDN: YJHINN]
29. Airas L, Rissanen E, Rinne JO. Imaging neuroinflammation in multiple sclerosis using TSPO-PET. *Clinical and Translational Imaging*. 2015;3(6):461–473. doi:10.1007/s40336-015-0147-6.