

Н.Н. СПИРИНА¹, Н.Н. СПИРИН¹, д.м.н., профессор, А.Н. БОЙКО², д.м.н., профессор

¹ Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТАМИ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ

Эндотелий сосудов является важнейшим компонентом гематоэнцефалического барьера и участником многих этапов патогенеза рассеянного склероза (РС). В статье приведены данные собственных исследований по влиянию терапии альфа-липоевой кислотой (АЛК) на дисфункцию эндотелия у больных РС. 81 пациенту с достоверным диагнозом рассеянного склероза (РС) по критериям McDonald et al. 2005 и 2010 гг. проведено комплексное клиническое и неврологическое обследование, анализ сыворотки крови на содержание матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9) и антигена фактора фон Виллебранда (vWf) методом ИФА. Обнаружены достоверно более низкие уровни антигена фактора фон Виллебранда в группе пациентов, получавших терапию альфа-липоевой кислотой на момент исследования в сравнении с группой без сопутствующей терапии АЛК. Достоверных отличий групп пациентов по уровню ММР-9 в данном исследовании выявлено не было. Терапия препаратами АЛК при рассеянном склерозе обладает положительными эффектами, связанными в т. ч. и с уменьшением повреждения эндотелия церебральных сосудов, что позволяет считать ее патогенетически обоснованной.

Ключевые слова:

рассеянный склероз

эндотелий

эндотелиальная дисфункция

гематоэнцефалический барьер

альфа-липоевая кислота

Рассеянный склероз (РС) – наиболее часто встречающееся поражение центральной нервной системы из группы демиелинизирующих заболеваний, поражающее преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста и приводящее к развитию серьезного неврологического дефицита.

Большую роль в патогенезе РС играет сосудистый фактор и состояние гематоэнцефалического барьера [1, 2].

Одной из наиболее известных теорий патогенеза РС была сосудистая теория, основанная на данных патолого-анатомических исследований, согласно которым участки демиелинизации обычно прослеживаются вдоль хода вен, нередко тромбированных, а в толще бляшки РС встречаются изменения просвета мелких сосудов с зонами тромбоза и микрогеморрагии [3–5]. Взаимосвязь между мелкими церебральными сосудами и воспалительными бляшками подтверждают результаты микроморфологических и гистохимических исследований [6]. На эндотелиальных клетках выявляется повышенная экспрессия активационных маркеров, таких как HLA-DR-молекулы, молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1. Этот феномен считается ключевым для образования бляшки и находится под контролем ряда цитокинов [5, 7].

Высокопольная магнитно-резонансная томография подтверждает связь воспалительных бляшек при РС с нарушением циркуляции в мелких сосудах мозга, прежде всего венолах [8].

Исследования обнаруживают признаки воспалительного процесса по типу васкулита с микротромбозами на мембране эндотелия, причем некоторые исследования регистрировали васкулиты и микротромбозы до развития паренхиматозной реакции и демиелинизации [9]. Сосудистый воспалительный процесс выявляется не только в сосудах мозга, но и в сосудах сетчатки, где нет миелина и, соответственно, нет демиелинизации, т. е. носит системный характер [10, 11]. Таким образом, изменения сосудов распространены значительно шире, чем повреждение миелина и аксонов, являющихся маркерами РС.

Одной из наиболее известных теорий патогенеза РС была сосудистая теория, основанная на данных патологоанатомических исследований, согласно которым участки демиелинизации обычно прослеживаются вдоль хода вен, нередко тромбированных, а в толще бляшки РС встречаются изменения просвета мелких сосудов с зонами тромбоза и микрогеморрагии

При проведении перфузионной МРТ и КТ при РС было обнаружено снижение регионального кровотока в макроскопически неизменном белом веществе, коре полушарий и подкорковых ганглиях головного мозга при отсутствии факторов риска заболеваний системы кровообращения. Обнаруженное снижение умеренно выражено,

носит диффузно-очаговый характер и выявляется уже на ранних стадиях РС [11–14]. Также установлена прямая зависимость между высокими уровнями ЛПНП и холестерина и объемом очагов РС, накапливающих контраст на Т1-ВИ, что также свидетельствует о возможном влиянии дисфункции эндотелия на течение и прогрессирование заболевания, поскольку повышение ЛПНП и холестерина является фактором, ухудшающим функциональное состояние эндотелия [15].

При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ, атеросклероз и т. п.) эндотелий становится инициатором или модулятором многих патологических процессов в организме и начинает играть ключевую роль в патогенезе РС

При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ, атеросклероз и т. п.) эндотелий становится инициатором или модулятором многих патологических процессов в организме и начинает играть ключевую роль в патогенезе РС. По нашим данным, у большинства пациентов с рассеянным склерозом присутствует дисфункция эндотелия, также влияющая на течение и активность заболевания [16, 17]. Нами также обнаружено, что длительная патогенетическая терапия положительно влияет на уменьшение повреждения эндотелия, что свидетельствует о дополнительном механизме действия препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), и, таким образом, эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как терапевтическая мишень при рассеянном склерозе [18].

В настоящее время для лечения рассеянного склероза (РС) широко применяется метаболическая (антиоксидантная и нейротрофическая) терапия. Наиболее часто используются препараты из группы антиоксидантов, такие как альфа-липовая кислота и цитофлавин, а также нейротрофики – церебролизин [19, 20], влияющие, помимо всего прочего, и на функции эндотелия сосудов. Несмотря на то что обширных клинических исследований по эффективности альфа-липоевой кислоты не проводилось, клинически у большинства пациентов достигается хороший терапевтический эффект с уменьшением неврологического дефицита, причем в некоторых случаях (затянувшееся обострение, «легкое» обострение, противопоказания для лечения кортикостероидами) с ее помощью удается купировать обострение без проведения пульс-терапии.

Альфа-липовая кислота (АЛК) была впервые описана в качестве основного кофактора для превращения пирувата в ацетил-КоА, что является важнейшим шагом в дыхательной цепи. На настоящий момент накопилось большое количество данных, говорящих о том, что она является соединением, которое выполняет множество биологических функций.

Альфа-липовая кислота и промежуточный продукт ее обмена – дигидролипоевая кислота – являются мощными антиоксидантами. АЛК может действовать в качестве

акцептора реактивных форм кислорода и азота. Действуя как инсулин-миметический агент, она стимулирует усвоение глюкозы в различных типах клеток, а также может модулировать секрецию инсулина. Кроме того, АЛК активирует простагландин-EP2 и EP4-рецепторы, стимулирующие выработку молекулы циклического аденозин 5'-монофосфата (цАМФ). Таким образом, есть основания полагать, что альфа-липовая кислота может быть терапевтически эффективной в лечении окислительного стресса, наблюдающегося при таких заболеваниях, как РС, болезнь Альцгеймера и диабетическая невропатия [21].

Считается, что на фоне потребления альфа-липоевой кислоты улучшается общая антиоксидантная способность у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с группой плацебо [22].

Доказана эффективность применения альфа-липоевой кислоты на моделях экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей: альфа-липовая кислота уменьшает выраженность клинических симптомов энцефаломиелита (эффективность между 23 и 100%), воспалительных процессов, демиелинизации и утраты аксонов в спинном мозге [23]; значимо уменьшает аксональное повреждение оптического нерва по сравнению с группой плацебо [24]. Выявлено протективное действие АЛК, связанное с сокращением инфильтрации в ЦНС Т-клеток и макрофагов, уменьшение демиелинизации и воспалительной инфильтрации, снижение выработки Т-клетками интерферона-гамма и интерлейкина-4 [25].

Эффективность альфа-липоевой кислоты связана с ингибированием транспорта лимфоцитов через гемато-энцефалический барьер и с ингибированием матриксной металлопротеины-9 (ММП-9) [26, 27]. Показана возможность ингибирования альфа-липоевой кислотой миграции гладкомышечных клеток сосудов в интиму, которая является важным этапом вызванной патологическим процессом неинтимальной гиперплазии, требующей активации ядерного фактора каппа В (NF-κB), который, в свою очередь, повышает концентрацию ММП-9 [28].

Альфа-липовая кислота и промежуточный продукт ее обмена – дигидролипоевая кислота – являются мощными антиоксидантами. АЛК может действовать в качестве акцептора реактивных форм кислорода и азота

Цель настоящего исследования: оценка влияния терапии альфа-липоевой кислотой на эндотелиальную дисфункцию у больных рассеянным склерозом в стадии ремиссии и стабилизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 81 пациент с достоверным диагнозом рассеянного склероза (РС) по критериям McDonald et al. 2005 и 2010 гг. (54 женщины, 27 мужчин) в возрасте от 17 до 60 лет (средний возраст 37,2 ± 1,3 года). Длительность заболевания на момент исследования

Таблица 1. Уровень лабораторных показателей в зависимости от наличия/отсутствия терапии АЛК

Терапия альфа-липоевой кислотой	Есть, n = 23	Нет, n = 58
vWf, Ед/мл		
Среднее значение	1,14 ± 0,09	1,38 ± 0,05
Диапазон колебаний	0,5–2	0,53–2
U критерий Манна – Уитни	p = 0,009	
Критерий Колмогорова – Смирнова	p < 0,05	
ММР-9, нг/мл		
Среднее значение	986,11 ± 126,86	976,95 ± 83,02
Диапазон колебаний	356–2636,2	317,8–3164
U критерий Манна – Уитни	p = 0,69	
Критерий Колмогорова – Смирнова	p > 0,1	

составила в среднем $8,6 \pm 0,98$ года и колебалась от 1 месяца до 43 лет. У 63 пациентов (77,5%) наблюдалось ремитирующее течение заболевания (в стадии ремиссии), у 11 (13,5 %) – вторично-прогрессирующий тип течения заболевания и у 8 (9%) – первично-прогрессирующий тип течения в стадии стабилизации.

34 пациента из группы РС и ВПРС не получали препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) на момент исследования, 42 получали лечение ПИТРС (12 человек – глатирамера ацетат, 11 – интерферон бета 1а, 15 – интерферон бета 1б, 4 – ПИТРС 2-й линии). Срок ПИТРС колебался от 1 месяца до 9 лет и в среднем составил $3,45 \pm 0,36$ года.

23 (28,4%) пациента получали терапию альфа-липоевой кислотой на момент исследования, 58 (71,6%) не получали сопутствующей терапии.

В контрольную группу вошли 28 клинически здоровых добровольцев (18 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 17 до 63 лет.

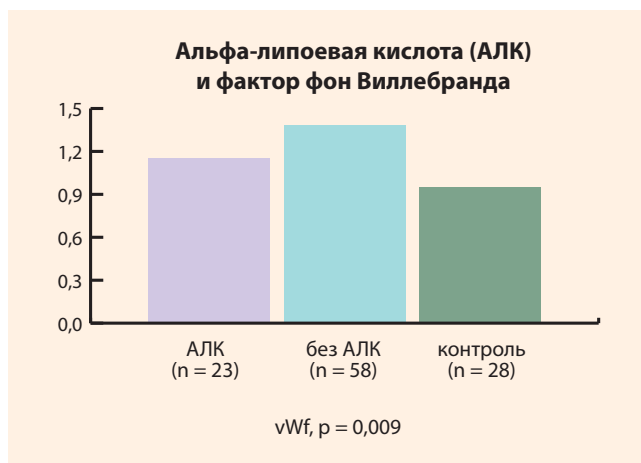
Всем пациентам было проведено комплексное клиническое и неврологическое обследование, исследование лабораторных показателей (анализ сыворотки крови на содержание матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9) методом ИФА; исследование плазмы крови на антиген фактора фон Виллебранда (vWf) методом ИФА).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Антиген фактора фон Виллебранда.

Антиген фактора фон Виллебранда синтезируется в эндотелиальных клетках и является высокоспецифичным маркером эндотелиальной дисфункции. В группе пациентов с рассеянным склерозом уровень антигена фактора фон Виллебранда колебался от 0,5 до 2,2 Ед/мл и в среднем составил $1,31 \pm 0,04$ Ед/мл. В группе контроля этот уровень колебался от 0,6 до 1,3 Ед/мл и в среднем составил $0,94 \pm 0,04$ Ед/мл, что достоверно ниже, чем в группе РС ($p < 0,001$). Были обнаружены достоверно более низкие уровни антигена фактора фон Виллебранда в группе пациентов, получавших терапию альфа-липоевой кислотой на момент исследования по сравнению с группой без сопутствующей терапии АЛК (табл. 1, рис. 1).

Рисунок 1. Уровень антигена фактора фон Виллебранда в зависимости от наличия терапии АЛК



По получаемой терапии (терапия АЛК и терапия ПИТРС в различных сочетаниях) пациенты были разделены на 4 группы и сравнены между собой (табл. 2).

Выявлено, что группы пациентов 1, 2 и 3 (различные сочетания терапии АЛК и ПИТРС) достоверно не отличались друг от друга, в то время как каждая из них отличалась от группы 4 (не получавшей никакой терапии) (табл. 3).

Существующие немногочисленные литературные данные свидетельствуют о важности антигена фактора фон Виллебранда при рассеянном склерозе [29, 30]. В прове-

Таблица 2. Уровень лабораторных показателей в зависимости от проводимой терапии

Терапия	Группа 1, n = 11 АЛК+, ПИТРС +	Группа 2, n = 12 АЛК+, ПИТРС -	Группа 3, n = 29 АЛК-, ПИТРС +	Группа 4, n = 29 АЛК-, ПИТРС -	Критерий Краскелла – Уоллеса
vWf, Ед/мл	1,18 ± 0,15	1,09 ± 0,1	1,27 ± 0,06	1,51 ± 0,05	H(3, N = 81) = 13,5 p = 0,004* (табл. 3)
ММР-9, нг/мл	941,4 ± 193,2	794,8 ± 102,4	766,5 ± 68,1	861,8 ± 95,7	H(3, N = 81) = 1,95 p = 0,6

Таблица 3. Статистический уровень достоверности различий групп пациентов по уровню антигена фактора фон Виллебранда, p

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Группа 1	-	0,85	0,12	0,001
Группа 2	0,85	-	0,44	0,03
Группа 3	0,12	0,44	-	0,01
Группа 4	0,001	0,03	0,01	-

денном исследовании обнаружены достоверно более низкие уровни антигена фактора фон Виллебранда, являющегося одним из классических маркеров повреждения сосудистого эндотелия, в группе пациентов, получающих терапию альфа-липоевой кислотой. Даже при отсутствии терапии ПИТРС, уменьшающей выраженность эндотелиальной дисфункции при РС, терапия АЛК улучшает состояние эндотелия, что свидетельствует об эффективности данного препарата в отношении уменьшения повреждения эндотелия, являющегося одним из важных этапов патогенеза рассеянного склероза.

Матриксная металлопротеиназа-9. MMP-9 – фермент, активируемый провоспалительными цитокинами, который участвует в разрушении гематоэнцефалического барьера. В группе пациентов с рассеянным склерозом уровень MMP-9 колебался от 139,8 до 3164 нг/мл и в среднем составил $918,11 \pm 64,45$ нг/мл, в то время как в группе контроля этот уровень колебался от 80,1 до 318,2 нг/мл и в среднем составил $194,91 \pm 14,45$ нг/мл, что достоверно ниже, чем в группе РС ($p < 0,001$).

Даже при отсутствии терапии ПИТРС, уменьшающей выраженность эндотелиальной дисфункции при РС, терапия АЛК улучшает состояние эндотелия, что свидетельствует об эффективности данного препарата в отношении уменьшения повреждения эндотелия, являющегося одним из важных этапов патогенеза рассеянного склероза

Достоверных отличий групп пациентов по уровню MMP-9 в зависимости от метаболической терапии в данном исследовании выявлено не было (табл. 1, 2).

Несмотря на то что экспериментально доказано, что альфа-липоевая кислота ингибирует MMP-9, данные исследований, проведенных на пациентах с рассеянным склерозом, являются противоречивыми. Существуют наблюдения, как подтверждающие, так и не подтверждающие влияние альфа-липоевой кислоты на снижение уровня MMP-9 в сыворотке крови пациентов [31, 32]. Полученные нами результаты не обнаружили достоверной разницы между группами пациентов в зависимости от терапии альфа-липоевой кислотой, однако необходимо более глубокое изучение различных изоформ MMP-9

ЭСПА-ЛИПОН®

Всё в наших руках!



- доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической
- раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении
- привлекательные фармакоэкономические показатели

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота:

- ▶ естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- ▶ гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- ▶ улучшает трофику нейронов
- ▶ применение на основе данных доказательной медицины:



**Диабетическая полинейропатия
Алкогольная полинейропатия**

Реклама

www.esparma.ru

Представительство Эспарма ГмБХ в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70; факс: +7 (499) 579-33-71



и контроль данного показателя в динамике до и после курса лечения. Вероятно, что уменьшение уровня антигена фактора фон Виллебранда выявляется уже в самом начале приема препаратов, в то время как влияние АЛК на уровень ММР-9 может наблюдаться с задержкой и проявляться позднее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на существующие литературные данные, а также на результаты, полученные в данном исследова-

нии, можно сделать вывод о том, что метаболическая терапия препаратами альфа-липоевой кислоты при рассеянном склерозе обладает положительными эффектами, связанными в т. ч. и с уменьшением повреждения эндотелия церебральных сосудов, являющегося важнейшей частью гематоэнцефалического барьера. Таким образом, применение препаратов альфа-липоевой кислоты при рассеянном склерозе патогенетически обосновано. Целесообразно проведение дальнейших исследований для уточнения места альфа-липоевой кислоты в терапии рассеянного склероза.



ЛИТЕРАТУРА

1. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Фадеева О.А., Шипова Е.Г., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. 113, 10-2: 32-42.
2. Переседова А.В., Куликова С.Н., Завалишин И.А. Сосудистый фактор при рассеянном склерозе: миф или реальность? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013. 7, 3: 55-59.
3. Adams CWM, Poston RN, Buk SJ et al. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1985. 69: 269-283.
4. Adams CW. Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1988. 51 (2): 260-265.
5. Washington R, Burton J, Todd RF, Newman W, Dragovic L et al. Expression of immunologically relevant endothelial cell activation antigens on isolated central nervous system microvessels from patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1994. 35(1): 89-97.
6. Stanimirovic DB, Friedman A. Pathophysiology of the neurovascular unit: disease cause or consequence? *J. Cerebr. Blood. Flow. Metab.* 2012. 32(7): 1207-1221.
7. Canella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 1995. 37(4): 424-435.
8. Ingrisch M, Sourbron S, Morhard D, Ertl-Wagner B, Kumpfel T et al. Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest. Radiol.* 2012. 47(4): 252-258.
9. Wakefield AJ, More LJ, Difford J, McLaughlin JE. Immunohistochemical study of vascular injury in acute multiple sclerosis. *J. Clin. Pathol.* 1994. 47(2): 129-133.
10. Павлов А.Ю., Бисага Г.Н., Декан В.С., Рудь С.Д., Гайкова О.Н., Онищенко Л.С. Изменения внутримозговых сосудов и регионального мозгового кровотока при рассеянном склерозе. *Вест. Росс. Воен.-мед. акад.* 2008. 4: 66-72.
11. Mancini M, Morra VB, Di Donato O, Maglio V, Lanzillo R et al. Multiple sclerosis: cerebral circulation time. *Radiology*. 2012. 262(3): 947-955.
12. Ge Y, Law M, Johnson G, Herbert J, Babb JS et al. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005. 26(6): 1539-1547.
13. Inglese M, Park S, Johnson G, Babb JS, Miles L et al. Deep Gray Matter Perfusion in Multiple Sclerosis: Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Magnetic Resonance Imaging at 3 T. *Arch. Neurol.* 2007. 64(2): 196-202.
14. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Коляк Е.В., Камчатнов П.Р., Каралкин А.В., Мартынов М.Ю. Вклад нарушений микроциркуляции в формирование клинической картины рассеянного склероза в возрасте после 45 лет и возможные направления коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. 5: 84-94.
15. Karmon Y, Ramanathan M, Minagar A, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Arterial, venous and other vascular risk factors in multiple sclerosis. *Neurol. Res.* 2012. 34(8): 754-760.
16. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Бойко А.Н. Фактор Фон Виллебранда и молекулы адгезии у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. 114, 2-2: 35-39.
17. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Бойко А.Н. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. 114: 433-434.
18. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Бойко А.Н. Влияние патогенетической терапии на эндотелиальную дисфункцию при РС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. 115, 8-2: 84.
19. Пухов Р.В., Бисага Г.Н., Труфанов А.Г., Ефимцев А.Ю., Фокин В.А. Влияние нейротрофической терапии на метаболизм головного мозга при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. 113, 10-2: 97-104.
20. Бисага Г.Н., Одинак М.М., Бойко А.Н., Мельник Ю.Б., Попова Н.Ф. Возможности лечения обострений рассеянного склероза без применения кортикостероидов: роль метаболической и антиоксидантной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. 111, 2: 44-48.
21. Salinthon S, Yadav V, Bourdette DN, Carr DW. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2008. 8(2): 132-42.
22. Khalili M, Eghtesadi S, Mirshafiey A, Eskandari G, Sanoobar M et al. Effect of lipoic acid consumption on oxidative stress among multiple sclerosis patients: a randomized controlled clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2014. 17(1): 16-20.
23. Воробьева О.В. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. 111, 10: 86-90.
24. Chaudhary P, Marracci G, Yu X, Galipeau D, Morris B et al. Lipoic acid decreases inflammation and confers neuroprotection in experimental autoimmune optic neuritis. *J Neuroimmunol*. 2011. 233(1-2): 90-6.
25. Morini M, Roccatagliata L, Dell'Eva R, Pedemonte E, Furlan R et al. Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2004. 148(1-2): 146-153.
26. Marracci GH, Jones RE, McKeon GP, Bourdette DN. Alpha lipoic acid inhibits T cell migration into the spinal cord and suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2002. 131(1-2): 104-114.
27. Marracci GH, McKeon GP, Marquardt WE, Winter RW, Riscoe MK et al. Alpha lipoic acid inhibits human T-cell migration: implications for multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2004. 78(3): 362-370.
28. Kim HS, Kim HJ, Park KG, Kim YN, Kwon TK et al. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity. *Exp Mol Med*. 2007. 39(1): 106-113.
29. Kohriyama T, Maruyama H, Kurokawa K, Harada T, Nakamura S. Endothelial cell activation and/or injury in multiple sclerosis: analysis with von Willebrand factor and thrombomodulin. *Rinsho Shinkeigaku*. 1997. 37(4): 287-291.
30. Noubade R, del Rio R, McElvany B, Zachary JF, Millward JM et al. von-Willebrand factor influences blood brain barrier permeability and brain inflammation in experimental allergic encephalomyelitis. *Am J Pathol*. 2008. 173(3): 892-900.
31. Yadav V, Marracci G, Lovera J, Woodward W, Bogardus K et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler*. 2005. 11(2): 159-165.
32. Khalili M, Azimi A, Izadi V, Eghtesadi S, Mirshafiey A et al. Does lipoic acid consumption affect the cytokine profile in multiple sclerosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Neuroimmunomodulation*. 2014. 21(6): 291-296.