

С. Я. КИРИЛЮК¹, Т. І. НЕГРИЧ¹, Р. С. СТОЙКА², Ю. Я. КІТ²¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького² Інститут біології клітини НАН України, Львів

Роль автоантитіл до основного білка мієліну та гістону H₁ у патогенезі нейропсихологічних розладів у хворих на розсіяний склероз

Мета — вивчити патогенетичне і клінічне значення автоантитіл, специфічних щодо основного білка мієліну (ОБМ) та гістону H₁, у розвитку нейропсихологічних порушень у хворих на розсіяний склероз (РС) та вплив цього показника на якість життя пацієнтів.

Матеріали і методи. Обстежено 55 хворих на РС чоловічої та жіночої статі різного віку з різним перебігом захворювання. Всім хворим проводили загальноклінічне, неврологічне дослідження, оцінювали когнітивний статус, а також ступінь вираження синдрому втоми, депресивної симптоматики та якість життя. У сироватці крові хворих на РС за допомогою імуноензимного аналізу визначали вміст антитіл, специфічних щодо ОБМ (ОБМ-АТ) та гістону H₁ (гістон H₁-АТ).

Результати. Встановлено, що в сироватці крові хворих на РС наявні антитіла класу IgG зі спорідненістю щодо ОБМ та гістону H₁. Виявлено, що спорідненість автоантитіл до гістону H₁ значно вища порівняно зі спорідненістю цих зразків щодо ОБМ. Погіршення показників синдрому втоми та якості життя спостерігали при збільшенні як гістон H₁-АТ, так і ОБМ-АТ. Зростання рівня гістон H₁-АТ впливало на увагу, стан лобної дисфункції, здатність до концептуалізації у хворих на РС, ОБМ-АТ — на праксис.

Висновки. ОБМ-АТ та гістон H₁-АТ відіграють важливу роль у патогенезі РС та можуть бути маркерами його клінічного перебігу.

Ключові слова: розсіяний склероз, IgG, гістон H₁, основний білок мієліну.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресивне демієлінізувальне захворювання центральної нервової системи, при якому, крім рухових, чутливих, мозочкових та інших вогнищевих неврологічних порушень, спостерігаються зміни вищих кіркових функцій, що в деяких випадках може бути першим та/або домінантним симптомом цього захворювання [2]. Ураження когнітивної сфери часто супроводжують РС (від 43 до 70 % випадків), як на ранніх, так і на пізніх стадіях цього захворювання [4, 9, 15]. Спостерігають порушення пам'яті, ефективності обробки інформації, виконавчих функцій, швидкості обробки інформації, тривалої пам'яті [9], робочої пам'яті, уваги, когнітивної гнучкості, збіднення мови, дефіцит в абстрактних можливостях, деякі проблеми з агнозією і апраксією [11] та зі

здатністю до узагальнення і класифікації, підвищену втомлюваність і виснажуваність психічних процесів.

РС відносять до автоімунних захворювань, оскільки, саме імунні реакції, як вважають, відіграють головну роль у процесі демієлінізації аксонів [1, 3]. Так само, як при інших автоімунних захворюваннях, у хворих на РС виявляють високий титр антитіл до антигенів власного організму — автоантитіл (авто-АТ), зокрема зі спорідненістю до основного білка мієліну (ОБМ), глікопротеїну мієліну олігодендроцитів, циклонуклеотидфосфодіестерази та інших білків [12, 16]. Авто-АТ до цих антигенів виявлено лише у хворих на РС, тому їх визначення у спинномозковій рідині та крові використовують для діагностики цього захворювання та оцінки ступеня його тяжкості [14].

Нами встановлено, що в сироватці крові хворих на РС, окрім антитіл, здатних руйнувати ОБМ, також

наявні антитіла зі спорідненістю до гістону H_1 [13]. Відомо, що функції гістону H_1 не обмежуються його участю у структурній реорганізації хроматину ядра евкаріотичних клітин. Гістон H_1 також виявлено на зовнішній поверхні плазматичної мембрани моноцитів, нейронів і астроцитів людини, де він діє як рецептор ліпополісахаридів грамнегативних бактерій [5, 6, 10]. Синтез позахроматинового гістону H_1 у нейронах головного мозку відбувається конститутивно, але вміст його у цих клітинах зростає під час пріонних інфекцій та хвороби Альцгеймера [6, 7]. На підставі цих даних зроблено припущення, що наявність антигістон- H_1 -автоантитіл у сироватці крові хворих на РС може свідчити про певні автоімунні процеси, які відбуваються при розвитку цього захворювання, і бути маркером запального процесу.

Мета роботи — вивчити патогенетичне і клінічне значення авто-АТ, специфічних щодо основного білка мієліну та гістону H_1 , у розвитку нейропсихологічних порушень у хворих на РС та вплив цих показників на якість життя пацієнтів.

Матеріали і методи

У дослідження було залучено 55 пацієнтів з достовірним діагнозом РС згідно з критеріями МакДональда (2010), які перебували на диспансерному обліку у Львівському обласному центрі РС.

Середній вік обстежених пацієнтів становив $(38,16 \pm 1,48)$ року. Серед хворих переважали жінки (67,27 %), що узгоджується з даними літератури. Більше половини (58,18 %) пацієнтів мали рецидивно-ремісивний перебіг РС, лише 4 (7,27 %) — первинно-прогресивний. Дебют захворювання встановлено у 5 (9,09 %) пацієнтів. Тривалість захворювання виявилася значною і становила в середньому $(8,29 \pm 1,10)$ року. 10,9 % пацієнтів хворіли менше ніж рік. Частки хворих з тривалістю патологічного процесу 5—10 і понад 10 років виявилися майже однаковими (27,27 та 25,45 % відповідно). Більшість обстежених мали РС середнього ступеня тяжкості — 50,91 %. Середній бал за шкалою EDSS становив $4,48 \pm 0,19$. На частку хворих з тяжкою інвалідизацією (6—9 балів за шкалою EDSS) припадало 20 %.

Усім хворим проводили загальноклінічне, неврологічне, психодіагностичне дослідження, оцінювали когнітивний статус, а також ступінь вираження синдрому втоми та якість життя. Ступінь вираження неврологічного дефіциту у хворих на РС визначали за допомогою шкали EDSS та функціональних систем (Functional System, FS). Комплексну оцінку когнітивних функцій проводили шляхом вивчення короткотривалої і тривалої пам'яті з використанням тесту 10 слів за А. Р. Лурія, зорової пам'яті. Швидкість обробки інформації оцінювали за шкалою PASAT. Обсяг уваги, сенсомоторні реакції та рівень розумової працездатності вивчали за таблицями Шульте. Проводили батарею тестів на лобну дисфункцію (БТЛД).

Для оцінки ступеня вираження синдрому втоми використовували такі шкали та опитувальники: шкалу оцінки вираження втоми (Fatigue Severity Scale (FSS)), модифіковану шкалу оцінки впливу втоми на різні сфери життєдіяльності хворих (Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)), описову шкалу оцінки втоми (Fatigue Descriptive Scale (FDS)). Наявність депресивних виявів вивчали за шкалою-опитувальником депресії Бека (Beck Depression Inventory). Для дослідження якості життя застосовували шкалу Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) та опитувальник Euro-QoL-5 Dimensions (EQ-5D).

У сироватці крові хворих на РС за допомогою імуноензимного аналізу (IEA) визначали вміст антитіл, специфічних щодо ОБМ (ОБМ-АТ) та гістону H_1 (гістон H_1 -АТ).

IEA здійснювали, як описано у A. J. Chamczuk та співавт. [8]. Для цього на 96-лункові планшети (Nunc, США) сорбували гістон H_1 людини та ОБМ бика (8 мкг/мл) у 0,1 М карбонатному/бікарбонатному буфері, pH 9,6 за температури $+4^\circ\text{C}$ упродовж ночі. Планшети тричі промивали трис-сольовим буфером (ТСБ), який містив 0,05 % твін-20, і блокували 5 % сироватковим альбуміном бика (Sigma, США) у цьому ж буфері впродовж 2 год за температури $+37^\circ\text{C}$. У лунки вносили препарати АТ (5 мкг/мл) та інкубували впродовж 2 год за температури $+37^\circ\text{C}$ у ТСБ, який містив 2 % сироваткового альбуміну бика та 0,05 % твін-20. Після завершення інкубації лунки тричі промивали ТСБ, котрий містив 0,05 % твін-20. Наявність АТ визначали після інкубації з антитілами кози, моноспецифічними щодо тяжких ланцюгів IgG людини, кон'югованих з пероксидазою хрому (Jackson Labor, Німеччина). Імунокон'югати виявляли розчином субстрату, який містив: 0,1 % TMB (3,3',5,5'-тетраметилбензидин) у ДМСО (диметилсульфоксид) (Sigma, США), розчиненого у 100 ммоль Na_2HPO_4 та 50 ммоль лимонної кислоти, pH 4,5. Розчин TMB і субстратний буфер змішували у співвідношенні 1:10 і додавали 0,006 % розчин перексиду водню. Реакцію зупиняли внесенням у лунки 25 % сірчаної кислоти (1:1). Вміст АТ визначали за оптичною густиною розчину за довжини хвилі 450 нм на сканері мікропланшетів BioTek (США).

До групи контролю було залучено 20 практично здорових осіб, порівнянних за віком і співвідношенням статей, без гострих та хронічних захворювань. В усіх осіб контрольної групи проводили оцінку когнітивного статусу, визначали наявність депресивної симптоматики та симптомів втоми за допомогою відповідних шкал і опитувальників. У сироватці крові за допомогою IEA досліджували вміст ОБМ-АТ та гістону H_1 -АТ.

Для вивчення залежності когнітивних порушень, ступеня вираження синдрому втоми, депресивної симптоматики та показників якості життя від рівня ОБМ-АТ та гістону H_1 -АТ хворих на РС розділили на три групи залежно від рівня авто-АТ у

сироватці крові хворих на РС. У першій групі оптична густина АТ становила 0—0,199 ум. од., у другій — 0,2—0,399 ум. од., у третій — 0,4 ум. од. і більше.

Отримані результати обробляли за допомогою програм Excel і Statistica 6.0. Розраховували середнє арифметичне і стандартну похибку. Ступінь вірогідності визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та χ^2 -тесту. Вірогідними вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Установлено, що в сироватці крові хворих на РС наявні IgG-антитіла, здатні зв'язуватися як з гістоном H_1 , так і з ОБМ. Різниця між середнім значенням оптичної густини ОБМ-АТ ($0,04 \pm 0,01$) і ($0,26 \pm 0,02$) ум. од.) та гістон H_1 -АТ ($0,07 \pm 0,01$) і ($0,32 \pm 0,02$) ум. од.) хворих та здорових осіб була статистично значущою ($p < 0,01$). Спорідненість авто-АТ до гістону H_1 (за середнім значенням оптичної густини) була значно вищою порівняно зі спорідненістю цих же зразків щодо ОБМ як у контрольній групі, так і в сироватці крові хворих на РС ($p < 0,05$).

У табл. 1 наведено дані залежності показників когнітивних функцій від рівня гістон H_1 -АТ у сироватці крові хворих на РС.

У хворих усіх груп показники швидкості обробки інформації за шкалою PASAT 3 та зорової пам'яті виявилися достовірно нижчими порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Частка пацієнтів з порушеною увагою за таблицями Шульте також була достовірно вищою в усіх групах порівняно з контрольною, а також у групі хворих з оптичною густиною гістон H_1 -АТ $\geq 0,4$ ум. од. порівняно з тими, в яких оптична густина становила 0—0,199 ум. од.

Аналіз залежності показників лобної дисфункції за шкалою БТЛД від рівня гістон H_1 -АТ виявив у хворих усіх груп достовірно нижчі загальний бал БТЛД, здатність до концептуалізації, простої та складної реакції вибору порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). Показники праксису та плинності мови були нижчими лише у групах з оптичною густиною 0—0,199 та $\geq 0,4$ ум. од. порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Установлено, що чим вищим був рівень гістон H_1 -АТ, тим нижчим був бал за шкалою БТЛД, статистично значущою відмінність була між групою з оптичною густиною $\geq 0,4$ ум. од. та іншими групами ($p < 0,05$). Таку саму залежність від рівня авто-АТ виявлено і для здатності до концептуалізації, а показник плинності мови був гіршим у групі з найвищим рівнем авто-АТ порівняно із середнім ($p < 0,05$). Отже, при збільшенні рівня гістон H_1 -АТ у сироватці крові хворих на РС зростає когнітивний дефіцит у вигляді лобної дисфункції внаслідок порушення лобно-підкіркових шляхів.

У табл. 2 наведено дані щодо стану когнітивних функцій залежно від рівня ОБМ-АТ у сироватці крові хворих на РС.

У хворих з різним рівнем ОБМ-АТ виявлено нижчі показники швидкості обробки інформації за шкалою PASAT 3, зорової пам'яті. Частка хворих з порушеною увагою була вищою порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У хворих усіх груп зафіксовано достовірно нижчі загальний бал БТЛД, здатність до концептуалізації, праксису, простої реакції вибору порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). При цьому показники складної реакції вибору були нижчими лише у хворих з низьким і середнім рівнем ОБМ-АТ, а показник плинності

Т а б л и ц я 1

Стан когнітивних функцій у хворих на РС залежно від рівня гістон H_1 -АТ у сироватці крові ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Рівень гістон H_1 -АТ		
		0—0,199 ум. од. (n = 15)	0,2—0,399 ум. од. (n = 20)	$\geq 0,4$ ум. од. (n = 20)
PASAT 3, бали	49,05 \pm 1,49	35,72 \pm 2,71*	33,30 \pm 3,10*	29,05 \pm 3,40*
Короткотривала пам'ять, кількість слів	8,80 \pm 0,16	8,84 \pm 0,27	8,50 \pm 0,27	8,55 \pm 0,28
Тривала пам'ять, кількість слів	7,80 \pm 0,09	7,52 \pm 0,35	7,55 \pm 0,36	7,30 \pm 0,39
Зорова пам'ять, бали	7,55 \pm 0,17	6,52 \pm 0,16*	6,35 \pm 0,33*	6,1 \pm 0,23*
Порушення уваги, таблиці Шульте, %	10	36***	40**	70*
БТЛД, бали	17,65 \pm 0,11	15,84 \pm 0,32**	15,5 \pm 0,39**	13,85 \pm 0,67*
Концептуалізація, бали	3,00 \pm 0,00	2,44 \pm 0,14**	2,40 \pm 0,13**	1,85 \pm 0,18*
Праксис, бали	2,85 \pm 0,08	2,52 \pm 0,12**	2,45 \pm 0,20	2,10 \pm 0,24**
Проста реакція вибору, бали	3,00 \pm 0,00	2,76 \pm 0,10**	2,50 \pm 0,15*	2,35 \pm 0,18*
Складна реакція вибору, бали	3,00 \pm 0,00	2,76 \pm 0,09**	2,75 \pm 0,10**	2,70 \pm 0,13**
Плинність мови, кількість слів	10,90 \pm 0,55	9,16 \pm 0,65**	10,45 \pm 0,96*	7,35 \pm 0,85*

Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

* Різниця щодо групи з рівнем гістон H_1 -АТ $\geq 0,4$ ум. од. статистично значуща ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 2
Стан когнітивних функцій у хворих на РС залежно від рівня ОБМ-АТ у сироватці крові (М ± m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Рівень ОБМ-АТ		
		0—0,199 ум. од. (n = 23)	0,2—0,399 ум. од. (n = 24)	≥ 0,4 ум. од. (n = 8)
PASAT 3, бали	49,05 ± 1,49	34,85 ± 2,44*	30,17 ± 2,98*	33,25 ± 5,16**
Короткотривала пам'ять, кількість слів	8,80 ± 0,16	8,76 ± 0,23	8,50 ± 0,22	8,63 ± 0,56
Тривала пам'ять, кількість слів	7,80 ± 0,09	7,55 ± 0,30	7,25 ± 0,35	7,75 ± 0,53
Зорова пам'ять, бали	7,55 ± 0,17	6,42 ± 0,20*	6,13 ± 0,20*	6,63 ± 0,42**
Порушення уваги, таблиці Шульте, %	10	39,39**	58,33*	50,00**
БТЛД, бали	17,65 ± 0,11	15,76 ± 0,27*	14,67 ± 0,55*	13,88 ± 1,03*
Концептуалізація, бали	3,00 ± 0,00	2,42 ± 0,12*	2,08 ± 0,16*	2,00 ± 0,27*
Праксис, бали	2,85 ± 0,08	2,58 ± 0,10***	2,29 ± 0,21**	1,75 ± 0,37**
Проста реакція вибору, бали	3,00 ± 0,00	2,67 ± 0,10*	2,54 ± 0,15*	2,13 ± 0,30**
Складна реакція вибору, бали	3,00 ± 0,00	2,79 ± 0,07**	2,67 ± 0,12**	2,75 ± 0,16
Плинність мови, кількість слів	10,90 ± 0,55	9,30 ± 0,75	8,75 ± 0,64**	8,50 ± 1,68

Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

Різниця щодо групи з рівнем ОБМ-АТ $\geq 0,4$ ум. од. статистично значуща ($p < 0,05$).

мови був гіршим у хворих із середнім рівнем ОБМ-АТ порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Виявлено залежність лише праксису у хворих на РС від рівня ОБМ-АТ. Цей показник був достовірно нижчим у групі з оптичною густиною $\geq 0,4$ ум. од. порівняно з групою, в якій оптична густина становила 0—0,199 ум. од. ($p < 0,05$).

У табл. 3 наведено результати вивчення залежності показників вираження втоми та депресивної симптоматики від рівня гістон H_1 -АТ у сироватці крові хворих на РС.

Показники вираження втоми та депресивної симптоматики у хворих на РС з різними рівнями авто-АТ до гістону H_1 виявилися вищими, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). У групі хворих з найвищим рівнем гістон H_1 -АТ зафіксували достовірне підвищення ступеня вираження втоми за шкалами FSS та FDS порівняно з групою хворих, у яких рівень оптичної густини авто-АТ був нижчим ($p < 0,05$). Таким чи-

ном, у хворих на РС з високим рівнем гістон H_1 -АТ у сироватці крові синдром втоми траплявся частіше і був вираженішим, ніж у хворих з нижчими рівнями цього показника. У таких пацієнтів виявлено більший вплив синдрому втоми на різні сфери життя, частішу залежність цього синдрому від фізичного навантаження та наявності втоми в стані спокою.

У табл. 4 наведено результати вивчення залежності показників вираження втоми та депресивної симптоматики від рівня ОБМ-АТ у сироватці крові хворих на РС.

Показники вираження втоми та депресивної симптоматики у хворих на РС з різним рівнем ОБМ-АТ були вищими, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Установлено, що у хворих з найнижчим рівнем ОБМ-АТ синдром втоми був найменш вираженим за шкалою FSS порівняно з пацієнтами із середнім ($p < 0,05$) та найвищим рівнем авто-АТ ($p < 0,01$). Також виявлено нижчий бал за шкалами MFIS та

Т а б л и ц я 3
Показники вираження синдрому втоми та депресивної симптоматики у хворих на РС залежно від рівня гістон H_1 -АТ у сироватці крові (М ± m), бали

Показник	Контрольна група (n = 20)	Рівень гістон H_1 -АТ		
		0—0,199 ум. од. (n = 15)	0,2—0,399 ум. од. (n = 20)	≥ 0,4 ум. од. (n = 20)
Шкала Бека	2,90 ± 0,68	12,00 ± 2,10*	8,50 ± 1,57*	13,80 ± 2,36*
MFIS	9,40 ± 1,61	33,44 ± 2,38*	29,75 ± 3,64*	38,10 ± 3,48*
FSS	1,75 ± 0,15	3,61 ± 0,23**	3,64 ± 0,34***	4,91 ± 0,30*
FDS	1,90 ± 0,66	8,00 ± 0,93***	8,25 ± 1,04***	13,45 ± 1,66*

* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,01$).

Різниця щодо групи з рівнем гістон H_1 -АТ $\geq 0,4$ ум. од. статистично значуща: # $p < 0,01$; ## $p < 0,05$.

Т а б л и ц я 4

Показники вираження синдрому втоми та депресивної симптоматики у хворих на РС залежно від рівня ОБМ-АТ у сироватці крові ($M \pm m$), бали

Показник	Контрольна група (n = 20)	Рівень ОБМ-АТ		
		0—0,199 ум. од. (n = 23)	0,2—0,399 ум. од. (n = 24)	$\geq 0,4$ ум. од. (n = 8)
Шкала Бека	$2,90 \pm 0,68$	$10,48 \pm 1,59^*$	$12,25 \pm 2,16^*$	$13,25 \pm 3,45^{**}$
MFIS	$9,40 \pm 1,61$	$30,18 \pm 2,30^{* \# \&}$	$38,92 \pm 3,38^*$	$32,88 \pm 3,78^*$
FSS	$1,75 \pm 0,15$	$3,51 \pm 0,21^{* \#}$	$4,45 \pm 0,34^*$	$4,84 \pm 0,37^*$
FDS	$1,90 \pm 0,66$	$7,70 \pm 0,81^{* \#}$	$11,96 \pm 1,37$	$11,63 \pm 2,57$

Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.# Різниця щодо групи з рівнем ОБМ-АТ 0,2—0,399 ум. од. статистично значуща ($p < 0,05$).& Різниця щодо групи з рівнем ОБМ-АТ $\geq 0,4$ ум. од. статистично значуща ($p < 0,01$).

Т а б л и ц я 5

Показники якості життя хворих на РС залежно від рівня гістон H_1 -АТ у сироватці крові ($M \pm m$)

Показник	Рівень гістон H_1 -АТ		
	0—0,199 ум. од. (n = 15)	0,2—0,399 ум. од. (n = 20)	$\geq 0,4$ ум. од. (n = 20)
Стан здоров'я за ВАШ, %	$58,68 \pm 4,40$	$59,00 \pm 4,51$	$49,50 \pm 5,63$
Індекс EQ-5D	$0,64 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,04^*$	$0,53 \pm 0,06$
FAMS, бали	$155,32 \pm 5,76$	$157,00 \pm 5,91$	$146,25 \pm 6,76$
Рухливість, бали	$16,68 \pm 1,20^*$	$15,85 \pm 1,46$	$12,95 \pm 1,30$
Симптоми, бали	$22,04 \pm 0,76$	$20,60 \pm 1,30$	$21,65 \pm 1,63$
Емоційне благополуччя, бали	$20,72 \pm 1,04$	$21,70 \pm 0,77$	$19,80 \pm 0,98$
Загальне благополуччя, бали	$15,84 \pm 0,92$	$16,70 \pm 0,97^*$	$12,95 \pm 1,16$
Мислення і втома, бали	$24,16 \pm 0,89$	$26,30 \pm 1,24$	$24,90 \pm 1,32$
Соціальне благополуччя, бали	$20,04 \pm 0,76$	$19,30 \pm 0,93$	$18,35 \pm 1,00$
Додаткові показники, бали	$37,08 \pm 1,70$	$37,05 \pm 1,46$	$35,65 \pm 1,71$

* Різниця щодо групи з рівнем гістон H_1 -АТ $\geq 0,4$ ум. од. статистично значуща ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 6

Показники якості життя хворих на РС залежно від рівня ОБМ-АТ у сироватці крові ($M \pm m$)

Показник	Рівень ОБМ-АТ		
	0—0,199 ум. од. (n = 23)	0,2—0,399 ум. од. (n = 24)	$\geq 0,4$ ум. од. (n = 8)
Стан здоров'я за ВАШ, %	$59,45 \pm 3,84$	$53,13 \pm 4,58$	$50,00 \pm 9,01$
Індекс EQ-5D	$0,65 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,09$
FAMS, бали	$159,73 \pm 4,85^*$	$142,46 \pm 5,22$	$157,25 \pm 11,76$
Рухливість, бали	$17,24 \pm 1,05^*$	$12,71 \pm 1,24$	$14,88 \pm 1,81$
Симптоми, бали	$22,64 \pm 0,70^*$	$19,21 \pm 1,31$	$23,50 \pm 2,49$
Емоційне благополуччя, бали	$21,39 \pm 0,72$	$19,58 \pm 0,99$	$21,50 \pm 1,52$
Загальне благополуччя, бали	$16,42 \pm 0,85^*$	$13,63 \pm 0,86$	$15,00 \pm 2,20$
Мислення і втома, бали	$25,45 \pm 0,83$	$24,38 \pm 1,24$	$25,38 \pm 1,79$
Соціальне благополуччя, бали	$19,79 \pm 0,73$	$18,71 \pm 0,78$	$19,00 \pm 1,78$
Додаткові показники, бали	$37,73 \pm 1,42$	$34,67 \pm 1,23$	$38,00 \pm 3,16$

* Різниця щодо групи з рівнем ОБМ-АТ $\geq 0,4$ ум. од. статистично значуща ($p < 0,05$).

FDS у групі з найменшим вмістом ОБМ-АТ порівняно з групою, в якій оптична густина становила 0,2—0,399 ум. од. ($p < 0,05$).

Результати вивчення залежності показників якості життя від рівня гістон H₁-АТ у сироватці крові хворих на РС наведено у табл. 5.

Установлено нижчий бал за субшкалою FAMS «загальне благополуччя» та знижений рівень EQ-5D індексу (в нормі дорівнює одиниці) у групі хворих з оптичною густиною АТ $\geq 0,4$ ум. од. порівняно з групою хворих з оптичною густиною 0,2—0,399 ум. од., що свідчить про зниження життєвої активності ($p < 0,05$). Виявлено погіршення показників рухливості у хворих з найвищим рівнем авто-АТ порівняно з тими, в яких цей показник був найнижчим ($p < 0,05$).

У табл. 6 наведено результати залежності показників якості життя від рівня ОБМ-АТ у сироватці крові хворих на РС.

Установлено, що у групі хворих із середнім рівнем ОБМ-АТ (оптична густина — 0,2—0,399 ум. од.) були достовірно нижчими загальний бал за шкалою FAMS, бали субшкал рухливості, симптомів, загального благополуччя порівняно з групою хворих з низьким рівнем АТ (оптична густина — 0—0,199 ум. од.) ($p < 0,05$).

Висновки

Установлено, що в сироватці крові хворих на РС наявні антитіла класу IgG зі спорідненістю до ОБМ

та гістону H₁. Спорідненість автоантитіл до гістону H₁ значно вища порівняно зі спорідненістю цих же зразків до ОБМ.

Виявлено залежність між збільшенням рівня цих антитіл у сироватці хворих на РС та погіршенням когнітивних функцій, показників якості життя, підвищенням втомлюваності. Установлено, що зі збільшенням рівня гістон H₁-АТ погіршувалися швидкість сенсомоторних реакцій (за таблицями Шульте), показники лобної дисфункції (загальний бал за БТЛД), здатність до концептуалізації, посилювалося вираження втоми (за шкалами FSS та FDS), знижувалися показники якості життя (EQ-5D індекс, бал за субшкалами FAMS рухливості і загального благополуччя). При зростанні рівня ОБМ-АТ погіршувалися показники праксису (за БТЛД), вираження втоми (за шкалами MFIS, FSS та FDS), а також якості життя. До підвищення ОБМ-АТ чутливою виявилася шкала якості життя FAMS — при зростанні рівня АТ зменшувався загальний бал шкали та бали за субшкалами рухливості, загального благополуччя та симптомів. Погіршення показників синдрому втоми та якості життя спостерігали при збільшенні як гістон H₁-АТ, так і ОБМ-АТ. Зростання рівня гістон H₁-АТ впливало на увагу, стан лобної дисфункції, здатність до концептуалізації у хворих на РС, тоді як ОБМ-АТ — на праксис.

Отже, анти-ОБМ та гістон H₁-АТ відіграють важливу роль у патогенезі РС та можуть бути маркерами його клінічного перебігу.

Література

1. Бойко А. Н., Фаворова О. О. Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы // Мол. биол. — 1995. — Т. 4. — С. 727—749.
2. Бучакчийська Н. М., Демченко А. В. Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз // Міжнар. неврол. журн. — 2007. — Т. 11, вип. 1. — С. 36—41.
3. Лисяний Н. И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза: Серия «Нейроиммунология». — К., 2003. — Т. 4. — С. 251.
4. Arnason B., Fredrikson S. Cognition in multiple sclerosis // Proceedings of the MS Forum Modern Management Workshop. — Budapest, 2008. — P. 52.
5. Bolton S. J., Perry V. H. Histone H1; a neuronal protein that binds bacterial lipopolysaccharide // J. Neurocytol. — 1997. — Vol. 26. — P. 823—831.
6. Bolton S. J., Russelakis-Carneiro M., Betmouni S., Perry V. H. Non-nuclear histone H₁ is upregulated in neurones and astrocytes in prion and Alzheimer's diseases but not in acute neurodegeneration // Neuropatol. Appl. Neurobiol. — 1999. — Vol. 25. — P. 425—432.
7. Bouras C., Riederer B. M., Kovari E. et al. Humoral immunity in brain aging and Alzheimer's disease // Brain Res. Rev. — 2005. — Vol. 48. — P. 477—487.
8. Chamczuk A. J., Ursell M., O'Connor P. et al. A rapid ELISA-based serum assay for myelin basic protein in multiple sclerosis // J. Immunol. Methods. — 2002. — Vol. 262, N 1—2. — P. 21—27.
9. Chiaravallotti N. D., DeLuca J. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе // Lancet Neurol. Ukr. Ed. — 2009. — № 2 (11). — С. 34—49.
10. Emlen W., Holers V. M., Arend W. P., Kotzin B. Regulation of nuclear antigen expression on the cell surface of human monocytes // J. Immunol. — 1992. — Vol. 148. — P. 3042—3048.
11. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis // Can. J. Psychiatry. — 2004. — Vol. 49. — P. 157—163.
12. Kaiser R., Obert M., Kaufmann R., Czygan M. IgG-antibodies to CNS proteins in patients with multiple sclerosis // Eur. J. Med. Res. — 1997. — Vol. 21, N 2. — P. 169—172.
13. Kit Y. Y., Starykovich M. A., Richter V. A., Stoika R. S. Detection and characterization of IgG- and sIgA-Abzymes capable of hydrolyzing histone H1 // Biochemistry (Moscow). — 2008. — Vol. 73. — P. 950—956.
14. Lefranc D., Almeras L., Dubucquoi S. et al. Distortion of the self-reactive IgG antibody repertoire in multiple sclerosis as a new diagnostic tool // J. Immunol. — 2004. — Vol. 172, N 1. — P. 669—678.
15. Piras M. R., Magnano I., Canu E. D. et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2003. — Vol. 74. — P. 878—885.
16. Vojdani A., Vojdani E., Cooper E. Antibodies to myelin basic protein, myelin oligodendrocytes peptides, alpha-beta-crystallin, lymphocyte activation and cytokine production in patients with multiple sclerosis // J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 254, N 4. — P. 363—374.

С. Я. КИРИЛЮК ¹, Т. И. НЕГРИЧ ¹, Р. С. СТОЙКА ², Ю. Я. КИТ ²¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького² Інститут біології клітки НАН України, Львів

Значение аутоантител к основному белку миелина и гистону H₁ в патогенезе нейропсихологических расстройств у больных рассеянным склерозом

Цель — изучить патогенетическое и клиническое значение аутоантител, специфичных к основному белку миелина (ОБМ) и гистону H₁, в развитии нейропсихологических нарушений у больных рассеянным склерозом (РС) и влияние этого показателя на качество жизни пациентов.

Материалы и методы. Обследованы 55 больных РС мужского и женского пола разного возраста с разным течением заболевания. Всем больным проводили общеклиническое и неврологическое исследование, оценивали когнитивный статус, а также выраженность синдрома усталости, депрессивной симптоматики и качество жизни. В сыворотке крови больных РС с помощью иммуноэнзимного анализа определяли содержание антител, специфичных к ОБМ (ОБМ-АТ) и гистону H₁ (гистон H₁-АТ).

Результаты. Установлено, что в сыворотке крови больных РС присутствуют антитела класса IgG с родством к ОБМ и гистону H₁. Родство аутоантител к гистону H₁ значительно выше по сравнению с родством этих же образцов к ОБМ. Ухудшение показателей синдрома усталости и качества жизни наблюдали при увеличении как гистон H₁-АТ, так и ОБМ-АТ. Повышение уровня гистон H₁-АТ влияло на внимание, состояние лобной дисфункции, способность к концептуализации у больных РС, ОБМ-АТ — на праксис.

Выводы. ОБМ-АТ и гистон H₁-АТ играют важную роль в патогенезе РС и могут быть маркерами его клинического течения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, IgG, гистон H₁, основной белок миелина.

S. Ya. KYRYLYUK ¹, T. I. NEGRYCH ¹, R. S. STOIKA ², Yu. Ya. KIT ²¹ Danylo Halytskyi Lviv National Medical University² Institute of Cell Biology of NAS of Ukraine, Lviv

Value of autoantibodies to myelin basic protein and histone H₁ in the pathogenesis of neuropsychological disorders in patients with multiple sclerosis

Objective — to study pathogenic and clinical significance of autoantibodies specific to myelin basic protein (MBP) and histone H₁ in the development of neuropsychological disorders in patients with multiple sclerosis (MS) and the influence of this parameter on the quality of life of patients.

Methods and subjects. We examined 55 MS patients, men and women of different ages, with different disease course. All patients underwent general clinical, neurological studies, assessed cognitive status and severity of the syndrome of fatigue, depressive symptoms and quality of life. In the serum of patients with MS the content of antibodies (AB), specific to MBP and histone H₁ were determined by means of enzyme immunoassay.

Results. It is established that IgG antibodies with affinity to MBP and histone H₁ were present in the serum of patients with MS. We found that the affinity of autoantibodies to histone H₁ is much higher compared to the affinity of the same samples on MBP. Worsen fatigue syndrome and quality of life were observed as an increase of anti-histone H₁ and anti-MBP AB levels. The rise of anti-histone H₁ AB affects attention, frontal dysfunction, conceptualization ability in MS patients, whereas increasing of anti-MBP AB affected praxis.

Conclusions. Anti-MBP and anti-histone H₁ AB play an important role in the pathogenesis of MS and may serve as markers of clinical course.

Key words: multiple sclerosis, IgG, histone H₁, myelin basic protein.