

© Варвашеня П. С.

УДК 616. 832-004. 2

Варвашеня П. С.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ФОРМИРОВАНИИ КОГНИТИВНОГО ДИССОНАНСА ПРИ РАССЕЯНОМ СКЛЕРОЗЕ

ГУ «Запорізька медична академія післядипломної світи МОЗ України» (г. Запорожье)

cardiology@mail.ru

Данная работа является фрагментом комплексной темы кафедры нервных болезней ГУ «Запорізька медична академія післядипломної світи МОЗ України» «Клініко-патогенетичний статус хворих з ремітуючо-рецидивуючою формою розсіяного склерозу на фоні хворобо-модифікованої терапії», № государственной регистрации 0110U002668, шифр – ВН.К.01.09.06 – 13.

Вступление. На протяжении последних лет, проблема демиелинизирующих заболеваний является одной из самых актуальных в неврологии. Одним из таких заболеваний является рассеянный склероз (РС) – это хроническое, аутоиммунное, прогрессирующее заболевание центральной нервной системы [10, 12]. Согласно статистическим данным, количество пациентов с РС в мире превышает 2,5 млн. человек [12]. Распространённость РС постоянно увеличивается, в том числе и в Украине [2, 3]. По данным ВОЗ, среди всех неврологических заболеваний именно РС является причиной стойкой инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. Это свидетельствует о необходимости значительных затрат на диагностику, лечение и реабилитацию больных. Болезнь, как правило, протекает с неуклонным прогрессированием, и, несмотря на проводимые последние десятилетия исследования, нет четких данных о патогенезе и лечении РС, так как причина возникновения РС на сегодняшний день остаётся неясной [6, 15].

РС характеризуется многоочаговостью поражения и широкой вариабельностью клинической картины [4, 10]. Последние годы активно изучается вопрос о роли когнитивных нарушений (КН) при РС [11]. В исследованиях нейропсихологического статуса больных с РС выявлен широкий спектр КН, которые играют важную роль в ухудшении качества жизни пациентов и социальной адаптации [11, 13]. Наиболее часто встречается снижение показателей кратковременной вербальной, семантической и зрительной памяти, снижение активного внимания, скорости сенсорной реакции и трудности концептуального мышления [1, 4, 11]. Тем не менее, несмотря на значимость когнитивных нарушений, этот синдром изучен лишь в небольшой степени.

В формирующем при РС патогенетическом комплексе основное место отводится демиелинизации, воспалению и повреждению аксонов [14]. Однако, наряду с иммунопатологическими механизмами в патогенезе РС важную роль играют и метаболические

нарушения. Исследование биохимических механизмов демиелинизации чаще всего связаны с изучением липидного обмена, параметры которого при данной патологии в литературе представлены неоднозначно. Нарушение баланса между продукцией свободных радикалов и механизмов свободно-радикального контроля над их содержанием приводит к развитию оксидантного стресса (ОС) [1, 5, 8, 9]. По мнению многих авторов, пусковым механизмом ОС в нервных клетках является гиперпродукция свободных радикалов, повышение окислительной деструкции белков и липидов, что приводит к разрушению клеточных мембран, рецепторов, аминокислот, ДНК олигодендроцитов и нейронов с развитием демиелинизации и уменьшением числа аксонов [6, 8, 9, 15]. Объективную оценку активности антиоксидантной защиты и интенсивности ПОЛ могут дать только их одновременно исследования [1, 5]. Актуальность проблемы рассеянного склероза в современной неврологии детерминирована рядом невыясненных патогенетических аспектов развития КН, неоднозначных и, порой, противоречивых результатов этих исследований [3, 5, 14].

Цель работы – изучить особенности свободно-радикальных процессов у больных с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза в зависимости от клинических особенностей заболевания и оценить их роль в патогенезе когнитивных нарушений.

Объект и методы исследования. Для реализации поставленной цели было обследовано 83 больных (26 мужчин и 57 женщин) с ремиттирующе-рецидивирующей формой (РРФ) РС. Клинические наблюдения проводили на базе неврологического отделения № 1 КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС в период с 2011 по 2014 гг. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Мак-Дональда (2010).

Возраст пациентов составил от 18 до 55 лет (средний возраст $37,84 \pm 1,06$ лет). Средняя длительность заболевания составила – $6,63 \pm 0,71$ года. В наших наблюдениях наиболее типичными клиническими проявлениями РРФ РС являются: мозжечковая атаксия (75,9%), поражение пирамидной системы (69,87%), частичная атрофия дисков зрительных нервов (45,78%), чувствительные нарушения (51,8%), тазовые расстройства (24,09%). Обострение

наблюдалось у 34 пацієнтів, в стадії ремісії було 49 боліх з РС.

Пацієнтам проводилось клініко-неврологічне обстеження з наступною оцінкою симптоматики по шкалі FS (Functional Systems Score – шкала функціональних систем) і EDSS (Kurtzke's Expanded disability status scale – розширена шкала інвалідизації). Середній балл по шкалі EDSS становив $2,71 \pm 0,12$. Пацієнти були з легкою (0 – 3,0 бала) і середньої (3,5 – 5,5 бала) ступеню інвалідизації по шкалі EDSS. Всім пацієнтам проводилось МРТ дослідження головного і/або спинного мозгу (на апараті Siemens, потужністю поля 0,36 Тесла), з використанням рентгено-контрастного препарату Томовист в дозі 0,2 мл на 1 кг внутривенно. Комплексну оцінку КФ проводили шляхом вивчення слухової кратковременної і довготривалої пам'яті, використовуючи тест «запам'янування 10 слів» по А. Р. Лурия. Швидкість сенсорних реакцій, об'єм уваги і здатність к його переключенню, динаміку работоспособности оцінювали з допомогою проб Шульце. Також, КН оцінювали з допомогою Монреальської шкали (MoCA-тест). Ця шкала була розроблена для швидкої оцінки при умереної когнітивної дисфункції. Она оцінює різні когнітивні сфери: увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зрительно конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію. Для дослідження стійкості уваги використовували коректурну пробу Тулуз – Пьерона.

Хід процесів ПОЛ оцінювали по визначенню вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ в крові – дієнових кетонів, дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегід (МДА), шиффових основаній, ізолюваних водородних зв'язів. ДК визначали по методу В. Б. Гаврилова (1983). Концентрацію МДА визначали по методу Андреева Л. И. по реакції з 2-тиобарбітуровою кислотою і наступним утворенням триметинового комплексу з максимумом поглинання при 535 нм. Отримані дані рахували на 1 мл плазми. О стані антиоксидантної захисти судили по рівню вітамінів А і Е, а також активності каталази. Вітаміни А і Е визначали методом JN Thompson (1973) в модифікації Г. Г. Черняускене для сыворотки (1983) і Н. В. Блажевич для еритроцитів (1987). Вміст вітамінів рахували на 1 мл сыворотки. Визначення активності каталази проводилось методом, заключається в здатності пероксида водороду утворювати з солями молибденовокислого аммонія стійкий комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі 410 нм по методу Королюка М. А., 1998.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали по критеріям Shapiro-Wilk (W). Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу про статистично значимі відмінності розподілу перемінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках параметричні методи. Дані представлені в вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (в випадку нормального розподілу), і в вигляді медіани і міжквартильного діапазону (25-75 перцентилі, при наявності відмінностей від нормального розподілу). В

випадку розподілу, відмінного від нормального, або аналізу порядкових перемінних використовували U-критерій Mann-Whitney для 2-х незалежних вибірок, для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H з наступним порівнянням по Games-Howell. Для визначення наявності і характеру залежності між числовими перемінними використовували процедуру регресійного аналізу. При аналізі регресійного рівняння брали до уваги величину множественного коефіцієнта кореляції, а також величину коефіцієнта детермінації R^2 .

Результати досліджень і їх обговорення.

Аналіз даних представленої таблиці достовірно показує на те, що у пацієнтів з РС по мірі збільшення показателя по EDSS спостерігалось статистично значима активація генерації вільних радикалів і активних форм кисню. Так, у пацієнтів з балами по EDSS більше 3.5 концентраційний показник дієнових кетонів виявився на 82,76% вище, при порівнянні з пацієнтами з РС, маючими менше 3.0 бала по EDSS ($p < 0,05$). Також, об окислювальному дисбалансі свідчить достовірне підвищення рівня дієнових кон'югатів, шиффових основаній і ізолюваних водородних зв'язів при збільшенні вираженості неврологічних проявів, згідно розширеної шкали інвалідизації. Так аналогічні показники для дієнових кон'югатів склали 50,93% для шиффових основаній 68,19%, і 52,66% для ізолюваних водородних зв'язів, відповідно ($p < 0,05$ во всіх випадках). При цьому, універсальний маркер ПОЛ МДА також виявився статистично значимо підвищеним у осіб з EDSS більше 3.5 бала на 103,73% при порівнянні з пацієнтами з РС, маючими менше 3.0 балів по EDSS ($p < 0,05$).

Важко відзначити, що спостережувані нами процеси інтенсифікації генерації активних форм кисню супроводжались паралельним зниженням активності антиоксидантної системи при РС, посилюючи про-антиоксидантний дисбаланс: рівень вітаміна А і Е, а також активність каталази характеризувались достовірним зниженням, досягнувши мінімуму саме у осіб підгрупи з показателем більше 3.5 балів по EDSS. Активність вільно-радикальних процесів у обстежених пацієнтів з РС в залежності від вираженості неврологічних проявів, згідно розширеної шкали інвалідизації представлено в таблиці.

Так, значення параметрів антиоксидантної захисти у осіб з балами менше 3.0 по EDSS були статистично значимо вище на 79,97% для вітаміна А, на 280,92% для вітаміна Е і на 196,88% для каталази, в порівнянні з людьми з показателем шкали EDSS більше 3.5 ($p < 0,05$ для всіх порівнянь).

При цьому важко відзначити, що схожа динаміка спостерігалась при аналізі параметрів окислювального стресу за даними однофакторного дисперсійного аналізу в залежності від тривалості РС (з моменту появи скарги, $F=42,31$, $p < 0,001$) і фази захворювання ($F=57,22$, $p < 0,001$). Це дозволяє зробити висновок, що у пацієнтів з РС має місце виражене порушення окислювального рівноважності, яке характеризується як збільшення активності генерації вільних радикалів по мірі збільшення

Таблица
Интенсивность свободно-радикальных процессов у обследованных пациентов с РС в зависимости от выраженности неврологических проявлений, согласно расширенной шкалы инвалидизации (EDSS) (M ± m (95 %-доверительный интервал))

Показатель	Больные РС (n=83)	
	Менее 3. 0 баллов по EDSS (n=60)	Более 3. 5 балла по EDSS (n=23)
	1	2
Диеновые кетоны, мкг/мл	0,58 ± 0,06 (0,47-0,7)	1,06 ± 0,13 (0,79-1,32)*
Диеновые конъюгаты, мкг/мл	6,42 ± 0,4 (5,63-7,22)	9,69 ± 0,79 (8,11-11,27)*
Шиффовые основания, мкг/мл	17,89 ± 2,78 (12,32-23,45)	30,09 ± 2,8 (24,48-35,69)*
Малоновый диальдегид, мкг/мл	1,34 ± 0,13 (1,08-1,6)	2,73 ± 0,18 (2,37-3,09)*
Изолированные водородные связи, кг/мл	6,38 ± 0,35 (5,69-7,07)	9,74 ± 0,47 (8,8-10,67)*
Витамин Е, мкг/мл	11,05 ± 0,58 (9,89-12,2)	6,14 ± 0,64 (4,85-7,42)*
Витамин А, мкг/мл	4,99 ± 0,84 (3,32-6,67)	1,31 ± 0,05 (1,2-1,41)*
Каталаза, Ед/л	17,1 ± 1,63 (13,84-20,37)	5,76 ± 1,05 (3,65-7,87)*

Примечание: * – статистическая значимость различий в сравнении с 1 подгруппой менее 0,05.

длительности течения (до 5 и более 5 лет) и фазы заболевания, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня диеновых конъюгатов (на 60,71% и 34,48%, соответственно, при $p < 0,05$), шиффовых оснований (на 36,67% и 23,78%, соответственно, при $p < 0,05$), изолированных водородных связей (на 21,11% и 13,64%, соответственно, при $p < 0,05$) и МДА (на 28,76% и 31,47%, соответственно, при $p < 0,05$), при синхронной несостоятельности физиологических антиоксидантных систем, объективно проявляющееся снижением уровня витамина А (на 44,72% и 27,38%, соответственно, при $p < 0,05$) и Е (на 114,81% и 77,64%, соответственно, при $p < 0,05$), а также, что очень важно, активности ключевого фермента класса оксиредуктаз, каталазы (на 57,72% и 82,55%, соответственно, при $p < 0,05$).

С целью оценки характера взаимосвязи между показателями, отражающими величину степень нарушения когнитивных функций и выраженностью оксидативного стресса, и построения функциональной зависимости между изучаемыми переменными, нами был проведен регрессионный анализ, в ходе которого в качестве независимого аргумента рассматривали уровень МДА, как показатель, адекватно отражающий процесс активации СРО, а в качестве зависимой переменной – величину

оценки умственных нарушений согласно Монреальской шкалы (рис.). Оказалось, что полученное соотношение между переменными с достаточной степенью точности и адекватности аппроксимировалось моделью регрессии полиномиального (степенного) вида $\text{Балл MoCa} = 28,4 - 4,17 * \text{МДА} + 0,536 * \text{МДА}^2$ $p < 0,001$. Это позволяет отметить, что уровень МДА, согласно рассчитанному квадратичному уравнению, определяет более 40% общей дисперсии величины когнитивных нарушений.

Адекватность связи зависимой величины и предикторов в уравнениях множественной линейной регрессии проверялась с помощью F-критерия Фишера, который также указывает на высокое качество обнаруженной закономерности ($F = 34,28$, $p < 0,001$), а также свидетельствует, что наблюдаемая взаимосвязь между зависимой и независимыми аргументами неслучайна и позволяет установить, что обнаруженная закономерность является реальным фактом, а не следствием случайных флуктуаций данных. Достаточно высокое значение коэффициента детерминации (0,64) свидетельствует о хорошем приближении линии регрессии к наблюдаемым данным и о возможности построения достаточно качественного прогноза. По величине среднеквадратической ошибки предсказания регрессионного уравнения (2,12), основной величины измерения качества модели, можно сделать вывод, что выявленная уравнением связь достаточно показательна для оценки соотношения между рассматриваемыми параметрами. Это свидетельствует также о достаточной точности полученного уравнения, указывая насколько прогноз может быть неточным, если будем применять рассматриваемую модель, т. е. чем она меньше, тем точнее предсказание линии регрессии и тем лучше и качественнее полученное уравнение регрессии описывает существующую связь и может быть использована для прогноза величины балла по MoCa. Анализ t-коэффициентов обеспечил проверку значимости предельного вклада переменной нашей модели.

Продемонстрированная нами статистически значимая обратнопропорциональная тесная взаимосвязь между уровнем МДА и полученным баллом у

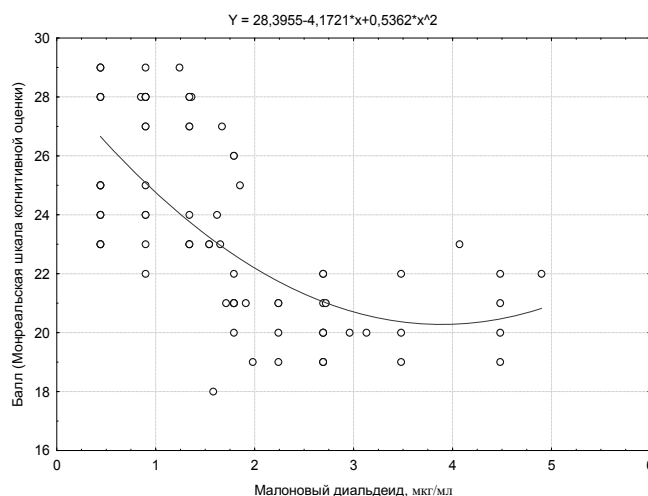


Рис. Регрессионная модель квадратичного характера взаимосвязи уровня МДА и балльным показателем по Монреальской шкале.

больных РС, описывающая более 40% всей дисперсии показателя когнитивных нарушений, позволяет использовать показатель МДА также в качестве негативного прогностического маркера когнитивных дисфункций при РС. Таким образом, индукция АФК и дальнейшая активация свободно-радикального окисления являются одним из важных звеньев патогенеза РС, на что указывает достоверное повышение МДА сыворотки крови при параллельном снижении антиоксидантного потенциала.

Таким образом, мы можем констатировать, что в патогенезе когнитивных нарушений при рассеянном склерозе значительное место принадлежит активации ферментативного и свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран в условиях несостоятельности или неполной состоятельности механизмов антиоксидантной защиты.

Выводы.

1. У пациентов с РС имеет место выраженное нарушение оксидативного равновесия, которое характеризуется как увеличением активности генерации свободных радикалов по мере увеличения длительности течения РС и фазы заболевания, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня диеновых конъюгатов (на 60,71% и 34,48%, соответственно, при $p < 0,05$), шиффовых оснований (на 36,67% и 23,78%, соответственно, при $p < 0,05$), изолированных водородных связей (на 21,11% и 13,64%, соответственно, при $p < 0,05$) и МДА (на 28,76% и 31,47%, соответственно, при $p < 0,05$).

2. Активация процессов оксидации сопровождалась нарушением со стороны антиоксидантного потенциала, что объективно проявлялось снижением уровня витамина А (на 44,72% и 27,38%, соответственно, при $p < 0,05$) и Е (на 114,81% и 77,64%, соответственно, при $p < 0,05$), а также, что очень важно, активности ключевого фермента класса оксидоредук-

таз, каталазы (на 57,72% и 82,55%, соответственно, при $p < 0,05$).

3. Наибольшие негативные различия в оксидативном статусе наблюдались у пациентов со значениями более 3. 5 баллов по EDSS (уровень диеновых кетонов, диеновых конъюгатов, шиффовых оснований и изолированных водородных связей и МДА оказались выше на 82,76%, 50,93%, 68,19%, 52,66% и 103,73%, а значения параметров антиоксидантной защиты у лиц были статистически значимо ниже на 79,97% для витамина А, на 280,92% для витамина Е и на 196,88% для каталазы, при сравнении с пациентами с РС, имеющих менее 3. 0 баллов по EDSS ($p < 0,05$ для всех случаев).

4. Показана нами статистически значимая обратноразнопропорциональная тесная взаимосвязь между уровнем МДА и полученным баллом у больных РС, что позволяет использовать показатель МДА также в качестве негативного прогностического маркера когнитивных дисфункций при РС.

5. Индукция АФК и дальнейшая активация свободно-радикального окисления являются одним из важных звеньев патогенеза РС, на что указывает достоверное повышение МДА сыворотки крови при параллельном снижении антиоксидантного потенциала сыворотки крови в зависимости от основных клинических особенностей течения РС.

Перспективы дальнейших исследований. Проведенное исследование указывает на значимую патогенетическую роль оксидативного статуса в генезе РС и когнитивных нарушений, что дает в перспективе основания для использования антиоксидантов, направленных на коррекцию выявленных нарушений и реализацию нейропротективного эффекта с потенциально прогнозируемым снижением риска развития когнитивного диссонанса.

Литература

1. Алексеев Е. В. Изменения психологического статуса у больных с рассеянным склерозом / Е. В. Алексеев, О. С. Сысоева, И. В. Смагина // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – №5. – С. 11-13.
2. Волошин П. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П. В. Волошин, Т. С. Міщенко, Є. В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. – 2006. – №3 (7). – С. 9-13.
3. Волошина Н. П. Современные аспекты рассеянного склероза / Н. П. Волошина, О. В. Егоркина, М. Е. Черненко // Терапия. – 2010. – №2 – С. 12–17.
4. Кичерова О. А. Место копаксона в терапии пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза / О. А. Кичерова // Бюллетень Сибирской медицины. – Томск, 2008. – №3. – С. 104-108
5. Кичерова О. А. Роль антиоксидантной системы в патогенезе рассеянного склероза / О. А. Кичерова, С. М. Быченко, Л. И. Рейхерт // Медицинская наука и образование Урала. – Тюмень, 2011. – №2, Вып. 2 (66). – С. 151-153.
6. Коровкина Е. С. Особенности нарушений липидного обмена у больных рассеянным склерозом / Е. С. Коровкина, Ф. В. Тузиков, Н. А. Тузикова // Сибирский консилиум. Медико-фармацевтический журнал. 2005. – Т. 6, №47. – С. 14-27.
7. Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньшикова Н. К. Зенков, В. З. Ланкин. – Новосибирск, 2008. – 284 с.
8. Негріч Т. В. Роль симптоматичної терапії антиоксидантного спрямування в лікуванні хворих на розсіяний склероз / Т. В. Негріч, С. Я. Кирилюк, І. В. Хубетова // Международный неврологический журнал. – 2013. – №5, Т. 59. – С. 81-87
9. Окислительный стресс у пациентов с ремиттирующей и вторично-прогрессирующей формами рассеянного склероза / Н. В. Кротенко, Л. П. Смирнова, Н. М. Кротенко [и др.] // Неврологический журнал. – 2010. – №6. – С. 26-29.
10. Рассеянный склероз: клиническое руководство / [Бойко А. Н. и др.] ; под ред. Гусева Е. И., Завалишина И. А., Бойко А. Н. – Москва : Реал Тайм, 2011. – 520 с.
11. Шестопалова Л. Ф. Особенности нарушений когнитивных функций у больных с различными типами течения рассеянного склероза / Л. Ф. Шестопалова, Е. Е. Гант // Мед. психология. – 2009. – №1 – С. 34-39.
12. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 3-е изд. / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – М. : МЕДпресс-информ. – 2012. – С 13-14.
13. Arnason B. Cognition in multiple sclerosis / B. Arnason, S. Fredrikson // Proceedings of the MS Forum Modern Management Workshop. – Budapest, 2008. – 52 p.
14. Bhat R. Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system / R. Bhat, L. Steinman // Neuron. – 2009. – Vol. 64. – P. 123-132.

15. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part I. Important features / R. F. Brown, C. C. Tennant, M. Sharrock [et al.] // Multiple Sclerosis. -2006. – Vol. 12. – P. 453-64.

УДК 616. 832-004. 2

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ ВІЛЬНО-РАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ФОРМУВАННІ КОГНІТИВНОГО ДИСОНАНСУ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

Варвашеня П. С.

Резюме. Метою дослідження було вивчення особливостей вільно-радикальних процесів у хворих з ремітуючо-рецидивуючою формою розсіяного склерозу (РС) залежно від клінічних особливостей захворювання та оцінити їх роль у патогенезі когнітивних порушень. Було обстежено 83 хворих (26 чоловіків і 57 жінок) з ремітуючо-рецидивуючою формою РС відповідно до критеріїв Мак-Дональда (2010). Вік пацієнтів склав $37,84 \pm 1,06$ років, середня тривалість захворювання $6,63 \pm 0,71$ року. Пацієнтам проводилося клініко-неврологічне обстеження з подальшою оцінкою симптоматики за шкалою FS (Functional Systems Score) і EDSS (Kurtzke's Expanded disability status scale). Всім пацієнтам проводилося МРТ дослідження головного та / або спинного із застосуванням рентгено-контрастного препарату Томовіст. Проводили тест «запам'ятовування 10 слів» по А. Р. Лурія, проби Шульте і Тулуз – Пьерона, Моса-тест. Хід процесів окисдації оцінювали з визначення вмісту дієнових кетонів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду (МДА), шиффових основ, ізольованих водневих зв'язків, про стан антиоксидантного захисту судили за рівнем вітамінів А і Е, а також активності каталази сироватки.

Отримані дані показують, що у пацієнтів з РС має місце виражене порушення оксидативної рівноваги, яка характеризується як збільшення активності генерації вільних радикалів (про що свідчить достовірне підвищення рівня дієнових кон'югатів, шиффових основ, ізольованих водневих зв'язків і МДА), при синхронній неспроможності фізіологічних антиоксидантних систем (виявляється достовірним зниженням рівня вітаміну А і Е, а також, що дуже важливо, активності ключового ферменту класу оксиредуктази, каталази). Показаний нами статистично значущий зворотно-пропорційний тісний взаємозв'язок між рівнем МДА і балом за Монреальської шкалою у хворих РС дозволяє використовувати показник МДА також в якості негативного прогностичного маркера когнітивних дисфункцій при РС.

Ключові слова: розсіяний склероз, оксидантний стрес, когнітивні порушення.

УДК 616. 832-004. 2

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ФОРМИРОВАНИИ КОГНИТИВНОГО ДИССОНАНСА ПРИ РАССЕЯНОМ СКЛЕРОЗЕ

Варвашеня П. С.

Резюме. Целью исследования было изучение особенностей свободно-радикальных процессов у больных с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза в зависимости от клинических особенностей заболевания и оценить их роль в патогенезе когнитивных нарушений. Было обследовано 83 больных (26 мужчин и 57 женщин) с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза в соответствии с критериями Мак-Дональда (2010). Возраст пациентов составил $37,84 \pm 1,06$ лет, средняя длительность заболевания $6,63 \pm 0,71$ года. Пациентам проводилось клинико-неврологическое обследование с последующей оценкой симптоматики по шкале FS (Functional Systems Score) и EDSS (Kurtzke's Expanded disability status scale). Всем пациентам проводилось МРТ исследование головного и/или спинного с применением рентгено-контрастного препарата Томовист. Проводили тест «запоминания 10 слов» по А. Р. Лурія, пробы Шульте и Тулуз – Пьерона, Моса-тест. Ход процессов окисдации оценивали по определению содержания диеновых кетонів, диеновых кон'югатів, малонового диальдегид, шиффовых оснований, изолированных водородных связей, о состоянии антиоксидантной защиты судили по уровню витаминов А и Е, а также активности каталазы.

Полученные данные показывают, что у пациентов с РС имеет место выраженное нарушение оксидативного равновесия, которое характеризуется как увеличением активностью генерации свободных радикалов, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня диеновых кон'югатів, шиффовых оснований, изолированных водородных связей и МДА, при синхронной несостоятельности физиологических антиоксидантных систем, объективно проявляющееся снижением уровня витамина А и Е, а также, что очень важно, активности ключового фермента класса оксиредуктаз, каталазы. Показана нами статистически значимая обратнопропорциональная тесная взаимосвязь между уровнем МДА и полученным баллом по Монреальской шкале у больных РС, что позволяет использовать показатель МДА также в качестве негативного прогностического маркера когнитивных дисфункцій при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, оксидантный стресс, когнитивные нарушения.

UDC 616. 832-004. 2

Pathogenetic Value of Free-Radical Violations of Processes in the Formation of Cognitive Dissonance at Multiple Sclerosis

Varvashenya P. S.

Abstract. The aim of the study was to investigate the characteristics of free-radical processes in patients with relapsing form of multiple sclerosis, depending on the clinical features of the disease and to evaluate their role in the pathogenesis of cognitive impairment.

The study involved 83 patients (26 men and 57 women) with relapsing form of multiple sclerosis according to the McDonald criteria (2010). Age of the patients was $37,84 \pm 1,06$ years, mean disease duration $6,63 \pm 0,71$ years.

In our experience the most typical clinical manifestations RRF PC were cerebellar ataxia (75,9%), the defeat of the pyramidal system (69,87%), partial atrophy of the optic nerve (45,78%), sensory disturbances (51,8%), pelvic disorders (24,09%). The worsening was observed in 34 patients and in remission were 49 patients with MS.

Patients underwent clinical and neurological examination followed by evaluation of symptoms on a scale FS (Functional Systems Score) and EDSS (Kurtzke's Expanded disability status scale).

All patients underwent MRI examination of the brain and / or spinal cord (at the Siemens unit, field capacity of 0.36 Tesla) using X-ray contrast agent Tomovist dose of 0,2 ml/kg intravenously. We conduct tests "memorizing 10 words" in AR Luria sample Schulte and Toulouse-Pieroni, MoCA test. The progress of the oxidation was evaluated by determining the content of diene ketones, diene conjugates, malonic dialdehyde, Schiff bases, isolated hydrogen bonds, the state of antioxidant protection judged by the level of vitamins A and E, as well as the activity of catalase.

The data show that patients with MS have the affection of oxidative balance, which is characterized as an increase in the activity of free radical generation with increasing duration of MS and the phase of the disease, as evidenced by the significant increase in the level of diene conjugates (at 60.71% and 34 and 48%, respectively, $p < 0,05$), Schiff bases (at 36.67% and 23.78%, respectively, $p < 0,05$), isolated hydrogen bonds (at 21,11 and 13%, 64%, respectively, $p < 0,05$) and MDA (by 28.76% and 31.47%, respectively, $p < 0,05$). Activation of oxidation accompanied by the antioxidant potential that is objectively manifested a decrease in the level of vitamin A (for 44.72% and 27.38%, respectively, $p < 0,05$) and E (at 114.81% and 77.64%, respectively, $p < 0,05$) and, most importantly, the activity of the key enzyme class oxidoreductases, catalases (to 57.72% and 82.55%, respectively, $p < 0,05$). The biggest negative differences in oxidative status were observed in patients with values over 3.5 grades on the EDSS (level of diene ketone diene conjugates, Schiff bases, isolated hydrogen bonds and MDA were higher at 82.76%, 50.93%, 68.19% 52.66% to 103.73%.

And the values of antioxidant protection in patients were significantly lower at 79.97% for vitamin A, at times to 280.92% vitamin E and catalase to 196.88% when compared patients with MS, with less than 3.0 points on the EDSS ($p < 0,05$ in all cases). We demonstrated a statistically significant inversely a strong correlation between the level of MDA and the score obtained in patients with MS, which allows the use of MDA also figure as a negative prognostic marker cognitive dysfunction in MS.

Thus, induction of ROS and subsequent activation of free radical oxidation is one of the important pathogenesis of MS, as indicated by a significant increase in serum MDA with a parallel decrease in antioxidant capacity of serum, depending on the main clinical features of MS.

Keywords: multiple sclerosis, oxidative stress, cognitive impairment.

Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.

Стаття надійшла 23. 03. 2015 р.