

И. А. Григорова
НЕКОТОРЫЕ МАРКЕРЫ ДИСМЕТАБОЛИЗМА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

I. A. Grygorova
Деякі маркери дисметаболізму при розсіяному склерозі

I. A. Hryhorova
Some markers of dismetabolism in multiple sclerosis

В статье представлены основные звенья дисметаболизма при рассеянном склерозе (РС), подтверждающие концепцию РС как системного заболевания. Показана роль нарушения показателей оксидантно-антиоксидантной системы, уровня мочевой кислоты, пула макро- и микроэлементов, уровня матричной металлопротеиназы-9 в крови, иммуноглобулина G и альбумина в ликворе и сыворотке крови, отмечена роль физико-химических изменений цереброспинальной жидкости и сыворотки крови. Отмечено нарушение ферментативного гомеостаза, активности хроматина клеточных ядер букального эпителия, уровня тау-белка, активации синтазы оксида азота и циклооксигеназы-2. Приведены сведения о нарушении церебральных метаболитов у больных РС и изменении их соотношения: N-ацетиласпартат/креатин и холин/креатин в очагах демиелинизации, интактной ткани и контралатеральной полушарии. Отмечена целесобразность уже в дебюте заболевания определять в сыворотке крови больных РС пептида Ser-Pro-Cys, входящего в состав оболочечного эндогенного ретровируса человека типа W.

Ключевые слова: рассеянный склероз, дисметаболизм, метаболиты в ликворе, сыворотке крови, головном мозге и периферической нервной системе

У статті надані основні ланки дисметаболізму при розсіяному склерозі (РС), що підтверджують концепцію РС як системного захворювання. Показано роль порушення показників оксидантно-антиоксидантної системи, рівня сечової кислоти, пулу макро- і мікроелементів, рівня матричної металлопротеїнази-9 в крові, іммуноглобуліну G та альбуміну в лікворі та сироватці крові, зазначено роль фізико-хімічних змін цереброспінальної рідини та сироватки крові. Відзначено порушення ферментативного гомеостаза, активності хроматину клітинних ядер букального епітелію, рівня тау-білка, активації синтази оксиду азоту і циклооксигенази-2. Надані відомості про порушення церебральних метаболітів у хворих на РС та зміни їх співвідношення: N-ацетиласпартат/креатин та холін/креатин у вогнищах демієлінізації, інтактної тканини та контралатеральній півкулі. Наголошено доцільність уже в дебюті захворювання досліджувати в сироватці хворих на РС пептиду Ser-Pro-Cys, що входить до складу оболонкового ендogenous ретровірусу людини типу W.

Ключові слова: розсіяний склероз, дисметаболізм, метаболіти в лікворі, сироватці крові, головному мозку та периферичній нервовій системі

The article presents the main links of dismetabolism with multiple sclerosis (MS), which confirm the concept of MS as a systemic disease. The role of the disturbance of the parameters of the oxidant-antioxidant system, the level, the level of uric acid, the pool of macro and micro elements, the level of matrix metalloproteinase-9 in the blood, immunoglobulin G and albumin in the cerebrospinal fluid and serum, the role of physicochemical changes in cerebrospinal fluid and serum blood. Violation of the enzymatic homeostasis, chromatin activity of the buccal epithelium cell nuclei of the tau protein albumin, activation of the synthase of the oxide of azote and cyclooxygenase-2 are reported. Information on the violation of cerebral metabolites in patients with MS and changes in their ratio: N-acetylaspartate/creatin and choline/demyelination, intact tissue and the cotralateral hemisphere. It was noted that it is already advisable to determine in the blood serum of serum Pro-Cys peptide serum in the blood serum of patients with RS, which is a member of the enveloped endogenous human retrovirus type W.

Key words: multiple sclerosis, dismetabolism, metabolites in cerebrospinal fluid, serum, brain and peripheral nervous system

Рассеянный склероз (РС) является одним из самых распространённых хронических аутоиммунно-демиелинизирующих заболеваний, который в последнее время относят также к нейродегенеративным, особенно при неблагоприятном типе течения [1—6].

За последние годы, наряду с изучением каскада иммунопатологических реакций, внимание авторов привлекает изучение различных звеньев метаболизма, которые играют не только большую роль в патогенезе РС, а порой выходят на первое, ведущее место, опередив иммунопатологические реакции, которые выходят на второй план, особенно у лиц с прогрессивным типом заболевания, при котором ведущую роль играют полисистемные нарушения [7]. Исследования последних лет показали, что даже на ранних стадиях заболевания имеются повреждения как миелина, так и тел нейронов, и осевых цилиндров, что является морфологической основой развития атрофических процессов в головном мозге, что и послужило основанием считать РС не только аутоиммунно-демиелинизирующим, но и нейродегенеративным заболеванием [8]. Доказано, что степень инвалидизации больных РС зависит не только от степени выраженности атрофии головного мозга, но и от вовлечения в патологический процесс структур спинного мозга [9—10]. Характерным является повреждение аксонов

не только в зоне очагов демиелинизации, а и вдоль всего аксонального волокна [11—12], что предопределяет как непрерывность катаболических реакций организма и связанных с ними развивающихся участков многоочагового повреждения нервной системы, так и неблагоприятное течение РС. Наиболее выраженные атрофические изменения при РС наблюдаются в лобно-височных долях больших полушарий, однако, очаги демиелинизации также могут распространяться и на глубинные отделы серого вещества таламуса, базальных ганглиев, гипоталамуса, а также мозжечка и спинного мозга [13—14], что прямо пропорционально наличию и выраженности различных дисметаболических расстройств и более тяжелой степени инвалидизации больных РС [15—16].

Одним из основных звеньев дисметаболизма при РС является нарушение оксидантно-антиоксидантных взаимоотношений на разных этапах заболевания. Ю. Н. Сорокин выявил разделение динамики развития клинической картины РС на четыре фазы. 1 фаза — нарастание неврологического дефицита, 2 фаза — стабилизация на пике клинического ухудшения, 3 фаза — фаза обратного развития клинической симптоматики, 4 фаза — стабилизация на высоте клинического улучшения, а также автор установил последовательность регуляторно-метаболических изменений, соответствующую этим этапам [17]. Фаза нарастания и регресса неврологического дефицита характеризовалась увеличением уровня

каталазы, церулоплазмина и перекисного гемолиза эритроцитов. В фазе стабилизации отмечалось относительное равновесие между окислительными и антиоксидантными механизмами. На высоте клинического улучшения выявлен более высокий уровень церулоплазмина. Установлена взаимосвязь между особенностями окислительно-антиоксидантного статуса и типом течения, длительностью, а также тяжестью РС. При ухудшении состояния и прогрессивном типе течения выявлено увеличение содержания малонового диальдегида и снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови [18]. Безусловно, эти показатели состояния оксидантно-антиоксидантной системы служат маркерами дисметаболизма при РС. С оксидантно-антиоксидантной системой в тесном патогенетическом взаимодействии находится макро-, микроэлементная система организма, определяющая не только метаболическое состояние различных органов и систем, но и обеспечивающая сохранность ультраструктурных единиц клеточных мембран [19].

На кафедре неврологии № 1 Харьковского национального медицинского университета изучалось состояние пула макро- и микроэлементов моей ученицей Е. В. Марковской. Было показано, что при РС нарушается пул основных незаменимых макро- и микроэлементов в сыворотке крови. При этом, независимо от типа течения заболевания, достоверно увеличивается содержание магния, меди и фосфора при одновременном снижении уровня железа. Нами отмечено повышение пула меди в сыворотке крови в зависимости от длительности заболевания, свидетельствующее о нарастании цитоксических, катаболических реакций организма [20, 21]. Также выявлено, что у больных РС при прогрессивном типе течения и большей длительности заболевания уровень магния в сыворотке крови повышается более значительно, что может быть маркером угнетения метаболических процессов как в нервной, так и в мышечной ткани у данного контингента больных.

При РС имеется нарушение перераспределения макро- и микроэлементов. При этом как их недостаточное, так и избыточное количество является негативным признаком, свидетельствует о выраженных нарушениях в обмене веществ.

В последовательности и степени выраженности иммунопатологических процессов в организме больных РС играет роль состояние структур гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Доказана связь между степенью его проницаемости и типом течения, а также стадией РС. Маркером дисметаболизма у больных РС служит уровень матриксной металлопротеиназы крови (ММП-9), который меняется в зависимости от возраста больного, длительности заболевания (чем больше возраст и длительность заболевания, тем ниже уровень ММП-9 в крови), а наличие инфекционных агентов приводит к увеличению уровня ММП-9 в крови [22, 23].

Важным маркером дисметаболизма, который целесообразно использовать как для уточнения диагноза и стадии заболевания, так и динамического наблюдения за больными РС на фоне проводимой терапии, является определение уровней альбумина и иммуноглобулина класса «G» в ликворе и сыворотке крови больных РС. Установлена прямая корреляционная связь между содержанием альбумина, альбуминовым коэффициентом и баллом шкалы EDSS в ликворе больных с РС при ремиттирующем типе течения, а также определена обратная корреляционная связь между пулом альбумина в сыворотке крови и баллом шкалы EDSS. У больных с прогрессивным типом течения РС достоверных корреляций

между проницаемостью ГЭБ выявлено не было, что, очевидно, объясняется выраженностью аутоиммунного воспалительного процесса при ремиттирующем типе течения РС, при обострении которого увеличивается проницаемость ГЭБ и выраженность воспалительных изменений в ЦНС. При прогрессивных типах течения РС степень инвалидизации в основном обусловлена аутоиммунно-нейродегенеративными компонентами заболевания, при которых проницаемость ГЭБ имеет меньшее значение [24] и, безусловно, дисметаболизмом.

Так, тесную связь с нарушением метаболизма у больных РС имеют физико-химические изменения цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотки крови при разных типах течениях и стадиях болезни. Отмечены изменения параметров поверхностного натяжения сыворотки крови и ЦСЖ, изменение абсорбции основного компонента ЦСЖ и наиболее поверхностно-активных её компонентов. Отмечена особая роль среднемолекулярных поверхностно-активных веществ в ликворе и крови при определении стадии РС и индивидуализации терапии данного контингента больных [25—27].

Изучаемый ферментативный статус у больных с РС выявил его метаболический дисбаланс: так, в сыворотке крови у больных РС выявлено достоверное снижение уровня креатинфосфокиназы (КФК) и щелочной фосфатазы при одновременном повышении активности аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы по сравнению с контролем. При этом наибольший ферментативный дисбаланс наблюдался у больных с первично-прогрессивным типом течения РС, а наименьшие изменения ферментативного звена метаболизма отмечались у лиц с ремиттирующе-рецидивирующим типом течения РС. Отмечена корреляция между уровнем данных ферментов, степенью инвалидизации и двигательной активностью больных. При этом выявлено, что преимущественное повреждение мозжечка у больных РС с течением времени из-за ограниченной двигательной активности может привести к атрофии в скелетных мышцах, сопровождающейся снижением активности КФК — основного фермента, который из аденозинтрифосфата и креатина катализирует высокоэнергетическое соединение — креатинфосфат, необходимый для обеспечения «быстрой» энергией клеток мышечной и нервной ткани. Поэтому снижение КФК в сыворотке крови у больных РС свидетельствует об энергетическом дефиците, который был наиболее выраженным при первично- и вторично-прогрессивном типах течения РС [28, 29].

Важным показателем дисметаболизма у больных РС является снижение функциональной активности хроматина клеточных ядер буккального эпителия. В связи с этим процессы гетерохроматизации у больных РС идут в большем темпе, чем у здоровых. При этом биологический возраст больных РС больше, чем у здоровых. Отмечено, что большая степень биологического старения выявлена у мужчин, страдающих РС [30], что, очевидно, связано с большим количеством вредных привычек у мужчин, чем у женщин.

Ранним маркером наиболее тяжёлого аксонального повреждения при РС может служить уровень тау-белка. Изменение его метаболизма зависит от степени инвалидизации, длительности заболевания и гендерных особенностей больных РС. Отмечено повышение концентрации тау-белка в сыворотке крови больных РС, который был выше у мужчин, чем у женщин, а также его уровень был достоверно выше у больных с инвалидностью по шкале EDSS больше 5 баллов [31].

Маркером дисметаболизма при РС является активация в шванновских клетках, а также сосудистых клетках элементов периферической нервной системы индуцибельной фракции синтазы оксида азота (iNOS) и циклооксигеназы-2 (COX-2). Это свидетельствует о несомненной связи выявленных метаболических расстройств не только в центральной, но и периферической нервной системах, приводящих к эндотелиальной дисфункции как сосудов головного мозга, так и периферических сосудов у больных РС [32], что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции у больных РС и концепцию о том, что РС является системным заболеванием организма [33].

Не так давно опубликованы данные, свидетельствующие об изменениях церебральных метаболитов и их соотношений у больных РС. Соотношение N-ацетиласпартат/креатин (NAA/Cr) было снижено как в интактной ткани у больных РС в обоих полушариях головного мозга, так и в очагах демиелинизации, и статистически отличалось от значений у лиц контрольной группы. Одновременно соотношение холин/креатин (Cho/Cr) увеличивалось в очагах демиелинизации, отражая тем самым повышение метаболизма клеточных мембран, свидетельствующее об аутоиммунно-воспалительных реакциях. При этом в интактных тканях головного мозга наблюдалось достоверное снижение соотношения Cho/Cr по сравнению с очагами демиелинизации. В контрольном полушарии значение данного соотношения от нормы не отличалось. Это свидетельствует о том, что в разных участках мозга развиваются разные патофизиологические, одновременно протекающие процессы. В течение двухлетнего наблюдения зарегистрировано достоверное снижение уровней NAA/Cr как в очагах демиелинизации, так и в интактной ткани головного мозга у больных РС. Автор предполагает, что нарушение метаболизма у больных РС наблюдается раньше, чем формируются аутоиммунные очаги. Также была выявлена сильная корреляционная взаимосвязь между частотой обострений и величиной соотношения Cho/Cr в очагах демиелинизации. Одновременно обнаружена обратная корреляция между степенью инвалидизации по шкале EDSS и соотношением NAA/Cr в очагах демиелинизации, что подтверждает развитие нейродегенеративных процессов у больных с рецидивирующе-ремиттирующим типом РС [34].

Несмотря на внедрение современных методов диагностики РС, в том числе направленных на выявление дисметаболизма при разных типах его течения, патогенез РС и его биомаркеры до конца не известны. Группа украинских авторов, занимающихся проблемой РС, в качестве нового чувствительного метаболического биомаркера предложила определение в сыворотке крови больных РС пептида Ser-Pro-Cys, который входит в состав оболочечного белка эндогенного ретровируса человека типа W. Очевидно, определение пула данного пептида в сыворотке крови может быть использовано уже в дебюте заболевания, при минимальной степени инвалидизации больных, когда диагностика РС наиболее сложна [35].

Список литературы

1. Дзяк А. А. Рассеянный склероз: актуальные вопросы эпидемиологии и этиопатогенеза // *НейроNews*. 2013. № 4. С. 27—34.
2. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя / М. К. Хобзей, М. О. Зінченко, М. В. Голубчиков, Т. С. Міщенко // *Здоров'я України*. 2010. № 3 (14). С. 3—4.
3. Распространенность рассеянного склероза в мире / З. Б. Пажигова, С. М. Карпов, П. П. Шевченко, Н. И. Бурнус // *Международный журнал экспериментального образования*. 2014. № 1. С. 78—82.

4. Шмидт Т. Е., Лахно Н. Н. Рассеянный склероз. Москва : Медпресс-информ, 2010. 272 с.
5. Bezzini D., Battaglia M. A. Multiple sclerosis epidemiology in Europe // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. Vol. 958. P. 141—159.
6. Ochi H., Fujihara K. Demyelinating diseases in Asia // *Current Opinion in neurology*. 2016. Vol. 29, issue 3. P. 222—228.
7. Пелехова О. Л. Клинико-иммунологические показатели при рассеянном склерозе // *Український вісник психоневрології*. 2003. Т. 11, вип. 1 (34). С. 63—66.
8. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз: эпидемиология, факторы риска, патогенез, клиника и прогрессирование (по материалам 29-го конгресса ECSTRIMS) // *Неврологический журнал*. 2014. № 1. С. 49—54.
9. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis / M. S. Deloire, E. Salort, M. Bonnet [et al.] // *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2005. Vol. 76, issue 4. P. 519—526.
10. Lee J. Y., Biemond M., Petratos S. Axonal degeneration in multiple sclerosis: defining therapeutic targets by identifying the causes of pathology // *Neurodegenerative disease management*. 2015. Vol. 5, issue 6. P. 527—548. DOI: 10.2217/nmt.15.50.
11. Bjartmar C., Trapp B. D. Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis // *Neurotoxicity Research*. 2003. Vol. 5, issue 1—2. P. 157—164.
12. Criste G., Trapp B., Dutta R. Axonal loss in multiple sclerosis: causes and mechanisms // *Handbook of clinical neurology*. 2014. Vol. 122. P. 101—113.
13. Multimodal quantitative magnetic resonance imaging of thalamic development and aging across the human lifespan: implications to neurodegeneration in multiple sclerosis / R. M. Hasan, I. S. Walimuni, H. Abid [et al.] // *Journal of Neuroscience*. 2011. Vol. 31, issue 46. P. 16826—16832.
14. The role of global and regional gray matter volume decrease in multiple sclerosis / M. Grothe, M. Lotze, S. Langner, A. Dressel // *Journal of neurology*. 2016. Vol. 263, issue 6. P. 1137—1145.
15. Атрофические изменения в головном мозге и их связь с неврологическими нарушениями у больных рассеянным склерозом / Л. Н. Прахова, А. Т. Ильвес, А. М. Петров [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2009. Т. 109, № 7, вып. 2. С. 32—37.
16. Давыдовская М. В., Бойко А. Н., Гусев Е. И. Патология серого вещества головного мозга при рассеянном склерозе // *Там же*. 2010. № 11. С. 78—84.
17. Сорокин Ю. Н. Корреляция про- и антиоксидантного баланса и особенностей течения ремиттирующего склероза // *Международный неврологический журнал*. 2005. № 3. С. 116—117.
18. Сорокін Ю. М. Прогнозування ефективності лікування і принципи антиоксидантної терапії в залежності від стану антиоксидантної системи й автономної регуляції при розсіяному склерозі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.15 «Нервові хвороби» / Сорокін Юрій Миколайович ; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Київ, 2011. 39 с.
19. Brain biomarkers and Alzheimer's disease — boon or bane? / A. Prakash, G. K. Dhaliwal, P. Kumar, A. B. Majfield // *International Journal of Neuroscience*. 2017. Vol. 127, issue 2. P. 99—108.
20. Григорова И. А., Марковская Е. В. Роль купремии при рассеянном склерозе в зависимости от формы и длительности заболевания // *Український медичний альманах*. 2005. Т. 8, № 4. С. 36—37.
21. Марковская Е. В. Изменение содержания микро- и макроэлементов в крови больных рассеянным склерозом в зависимости от типа течения заболевания // *Journal of Education Health and Sport*. 2017. Vol. 7, № 8. С. 712—723.
22. Ющенко М. Л. Роль содержания эндогенных протеиназ и их тканевых ингибиторов в динамике обострений рассеянного склероза // *Врачебная практика*. 2001. № 1. С. 71—73.
23. Черненко М. Е. Матриксная металлопротеиназа-9 как показатель активности воспалительного процесса у больных рассеянным склерозом // *Таврический журнал психотерапии*. 2012. Т. 16, № 4 (61). С. 96—100.
24. Черненко М. Е. Альбумин как показатель проницаемости гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом // *Международный медицинский журнал*. 2013. Т. 19, № 2 (74). С. 96—100.
25. Антонова Л. Н. Межфазная тензиометрия крови и спинномозговой жидкости как новый метод диагностики при заболеваниях нервной системы // *Арх. клин. експерим. мед.* 2000. Т. 9, № 2. С. 22—26.
26. Статинова Е. А., Омельченко Р. Я. Динамическая межфазная тензиометрия цереброспинальной жидкости в диагностике неврологических расстройств // *Український неврологічний журнал*. 2010. № 2. С. 59—63.
27. Статинова Е. А., Омельченко Р. Я. Показатели динамической межфазной тензиометрии крови и цереброспинальной жидкости

у больных рассеянным склерозом // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти*. 2010. Т. 6, № 1. С. 85—89.

28. Негрич Т. І. Характеристика деструктивних процесів при розсіяному склерозі : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.15 «Нервові хвороби» / Тетяна Іванівна Негрич ; Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, 2004. 36 с.

29. Марковская Е. В. Изменение активности ферментов в сыворотке крови больных рассеянным склерозом в зависимости от типа течения заболевания // *Journal of Education Health and Sport*. 2017. Vol. 7, № 7. С. 813—824.

30. Волошина Н. П., Шкорбатов Ю. Т., Гапонов И. К. Состояние хроматина в ядрах клеток буккального эпителия как маркер рассеянного склероза // *Український неврологічний журнал*. 2010. № 2 (15). С. 47—51.

31. Тепловой белок тау как маркер аксонального повреждения головного мозга / Н. П. Волошина, О. В. Егоркина, О. В. Лекомцева [и др.] // *Український вісник психоневрології*. 2009. Т. 17, вип. 4 (61). С. 4—5.

32. Мищенко Т. С., Линская А. В., Гапонов И. К. Состояние церебральной гемодинамики у больных рассеянным склерозом // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2010. № 4 (34). С. 24—29.

33. Марковская Е. В. Патоморфологические изменения периферической нервной системы при рассеянном склерозе // *Journal of Education Health and Sport*. 2016. Vol. 6, № 8. С. 267—283.

34. Кобись Т. О. Перебіг та прогнозування активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз та шляхи її корекції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.15 «Нервові хвороби» / Тетяна Олександрівна Кобись ; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Київ, 2016. 40 с.

35. Клінічна характеристика нового сироваткового біомаркера як потенційного продукту розпаду білка ендогенного ретровірусу людини у хворих на розсіяний склероз / Н. О. Негрич, Т. І. Негрич, А. В. Паєнок [та ін.] // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. № 1 (95). С. 30—35.

Надійшла до редакції 15.05.2018 р.

ГРИГОРОВА Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков; e-mail: grygorova_i@ukr.net

HRYNOROVA Iryna, Doctor of medical Sciences, Professor, Head of the Department of neurology No. 1 of Kharkiv National Medical University, Kharkiv; e-mail: grygorova_i@ukr.net