МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ТОВАРИСТВО «ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені КОРОЛЯ ДАНИЛА»

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

ЛАФАРЕНКО МАЙЯ ЯРОСЛАВІВНА

УДК: 616. 832 - 004. 2-036. 67-079.43-05

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ПРОГРЕСУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Галузь знань: 22 – охорона здоров'я

Спеціальність: 222 – медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ М.Я. Лафаренко

Науковий керівник:
Негрич Тетяна Іванівна, доктор медичних наук, професорка

Львів – 2026

АНОТАЦІЯ

Лафаренко М.Я. Клініко-генетична характеристика пацієнтів з прогресуючим перебігом розсіяного склерозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 охорона здоров'я за спеціальністю 222 медицина. – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Львів, 2026.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики розсіяного склерозу (РС) шляхом вивчення його механізмів розвитку та розробці прогностичних критеріїв перебігу захворювання, що базується на комплексному клініко-неврологічному та генетичному дослідженні.

Розсіяний склероз (РС) є імунозалежним захворюванням, при якому імунна система атакує мієлінову оболонку нервових волокон у центральній нервовій системі (ЦНС), що призводить до запалення та поступового пошкодження нейрональних структур із різноманітними клінічними проявами. РС залишається найпоширенішим демієлінізуючим захворюванням серед осіб молодого віку. На відміну від моногенних патологій, РС має складну багатофакторну етіологію, що поєднує генетичні та негенетичні чинники. Частота РС серед родичів хворих перевищує показники в загальній популяції, однак це не свідчить про класичний тип успадкування. Початок і перебіг захворювання характеризуються значною варіабельністю та можуть залежати від взаємодії генетичної схильності з чинниками навколишнього середовища. Особливе значення мають гени, залучені до регуляції імунної відповіді, запальних процесів і метаболічного гомеостазу. Водночас внесок окремих генетичних варіантів у формування клінічного фенотипу та темпів прогресування РС залишається предметом подальших досліджень.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі неврології ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила» та у Львівському обласному центрі з вивчення проблем розсіяного склерозу та інших

демієлінізуючих захворювань, що знаходиться на базі неврологічного відділення Університетської лікарні ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила». Генетичні дослідження сироватки крові були виконані на базі Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики міністерства охорони здоров'я України» (ДЗ «РЦМД МОЗ України») під керівництвом директора експертно-аналітичного медичного центру молекулярної генетики НУОЗ України імені П.Л. Шупика к.мед.н. З.І. Россохи згідно підписаного договору про співпрацю.

Дослідження проводилось у чотири етапи. На першому етапі проведено оцінку клінічного та психоемоційного стану 103 пацієнтів із розсіяним склерозом із визначенням особливостей перебігу захворювання, рівня тривоги, депресії та якості життя за допомогою шкали тривоги і депресії HADS, опитувальника Бека, анкети PHQ-9, опитувальника SF-36 та анкети «Ваше здоров'я і благополуччя».

На другому етапі виконано молекулярно-генетичне дослідження поліморфізмів генів фолатного обміну та ендотеліальної дисфункції MTHFR (C677T, A1298C), RFC1 (G80A), NOS3 (4a/4b, G894T) у 113 хворих на РС та 70 осіб контрольної групи. Досліджено асоціації окремих генотипів і алелів із ризиком розвитку РС.

На третьому етапі дослідження визначали рівні вітаміну D, вітаміну B12, фолієвої кислоти, гомоцистеїну та оксиду азоту у сироватці крові 36 хворих на РС для оцінки метаболічних порушень та їх взаємозв'язку із клінічним перебігом, активністю та прогресуванням захворювання, а також проведено аналіз міжгенних взаємодій як предикторів прогресування РС.

На четвертому етапі, з урахуванням отриманих клініко-демографічних, психоемоційних, генетичних та біохімічних даних, розроблено структуру комплексного прогностичного алгоритму ризику прогресування розсіяного склерозу.

Дослідження дозволило виявити клініко-анамнестичні особливості розсіяного склерозу залежно від віку, статі та спадкової обтяженості. У обстеженій нами когорті переважали жінки (66,02%) із медіанним віком 39 років

(у чоловіків – 35 років), які частіше мали позитивний сімейний анамнез РС (25% проти 8,57%; p=0,046). Чоловіки частіше характеризувалися легким перебігом захворювання, тоді як у жінок переважав середній ступінь тяжкості (p=0,04). Більшість хворих належала до вікової групи 25–44 роки (61,17%). У пацієнтів юного віку перебіг був переважно легким, тоді як у віці 45–65 років частіше спостерігався середній ступінь тяжкості. Частота тяжких форм не мала суттєвих вікових відмінностей.

Хворі були розподілені на групи залежно від сімейного анамнезу РС. У групі з сімейною обтяженістю переважали жінки (p=0,046) та спостерігалася тенденція до більш раннього дебюту захворювання (медіана 36 проти 39 років), тоді як ступінь інвалідизації за шкалою EDSS суттєво не відрізнявся. Найчастішим джерелом спадкової схильності була мати.

Стратифікація за тяжкістю РС показала, що молодший вік асоціюється з легшим перебігом, тоді як із віком відзначається тенденція до зростання неврологічного дефіциту ($p<0,05$). Водночас, отримані дані відрізняються від результатів опублікованих досліджень. Можливим поясненням цього може бути невеликий розмір та характеристика нашої вибірки.

Встановлено, що ступінь тяжкості РС суттєво впливає на суб’єктивне сприйняття здоров’я та психоемоційний стан. Більшість хворих оцінювали свій стан як середній, при цьому значна частка пацієнтів відзначала його погіршення протягом року, що підкреслює необхідність комплексного медичного та психологічного супроводу.

За результатами психоемоційної оцінки із застосуванням валідованих опитувальників встановлено, що у хворих похилого віку спостерігається найвища частота психоемоційних порушень: усі хворі відзначали щоденний пригнічений настрій або втрату інтересу до звичних справ, а понад половина – негативні думки про себе. У групі 18–24 років ці симптоми реєструвалися значно рідше. Субклінічна тривога найчастіше виявлялася у хворих із середнім ступенем тяжкості, тоді як клінічно виражена депресія переважала при тяжкому перебігу РС.

Порівняльний аналіз за статтю показав, що жінки характеризуються вищою емоційною стійкістю та рідше повідомляли про суїцидальні думки (p=0,04), тоді як чоловіки загалом демонстрували більшу психоемоційну вразливість. Вікові відмінності проявлялися також у суб'єктивному сприйнятті стану здоров'я: хворі молодого віку частіше оцінюють його як добрий, тоді як у старших вікових групах переважають негативні оцінки та відзначається тенденція до його погіршення з часом.

Хворі із сімейним анамнезом РС рідше відзначали пригнічений настрій (p=0,03), однак у них частіше реєструвалися випадки тяжкої депресії. Дані шкал HADS та BDI підтвердили подібну частоту тривожних і депресивних розладів у досліджуваних групах із незначною перевагою клінічних форм у пацієнтів із сімейною обтяженістю.

Встановлено тісний зв'язок між вираженістю депресивних проявів і тяжкістю перебігу РС: при тяжких формах захворювання достовірно частіше спостерігаються щоденні симптоми депресії та значне погіршення самопочуття (p<0,05), тоді як при легкому перебігу ці прояви є менш вираженими. Субклінічна тривога частіше виявляється у хворих із середнім ступенем тяжкості.

Результати генотипування хворих на РС свідчать про значущу роль поліморфізмів генів MTHFR та RFC1 як потенційних предикторів ризику розвитку захворювання та особливостей його клінічного перебігу. Поліморфізми C677T (rs1801133) та A1298C (rs1801131) гена MTHFR знижують ефективність метилювання, сприяють гіпергомоцистеїнемії та оксидативному стресу, що асоціюється з нейродегенеративними процесами. У нашому дослідженні варіант A1298C підвищував ризик розвитку РС (OR = 1,61).

Поліморфізм гена RFC1 (rs1051266), що кодує транспортер 5-метилтетрагідрофолату, також продемонстрував значущу асоціацію з РС. Носії генотипу 80GA мали підвищений ризик захворювання (OR = 2,01). Поєднання поліморфізмів 1298AC (MTHFR) та 80GA (RFC1) частіше зустрічалося у хворих із рецидивуючим перебігом РС (p < 0,01; OR = 3,56), що вказує на можливий синергізм у порушенні фолатного метаболізму.

Водночас, виявлено протективний ефект генотипу 80GA (RFC1) щодо темпів інвалідизації. Його носії мали нижчі показники EDSS при тривалому перебігу захворювання, що може бути пов’язано із збереженням часткової функціональної активності транспортного білка.

Додатково встановлено асоціацію поліморфізму 4a/b гена NOS3 з ризиком розвитку РС. Алель 4a зустрічалася частіше у пацієнтів порівняно з контрольною групою ($p = 0,001$; OR = 2,68). Генотип 4bb асоціювався з тяжчим перебігом захворювання та частіше виявлявся у хворих із надмірною масою тіла ($p < 0,05$), що свідчить про його можливий вплив на клінічну тяжкість РС і метаболічні особливості хворих осіб.

Статистично значущих відмінностей між варіантами поліморфізму NOS3 щодо типу перебігу, віку дебюту чи тривалості захворювання не виявлено, однак спостерігалася тенденція до більш раннього дебюту серед носіїв алеля 4a. Отримані результати дозволяють розглядати поліморфізм NOS3 як модифікуючий фактор, що впливає на клінічні прояви РС у взаємодії з іншими генетичними та екзогенними чинниками.

Встановлено підвищення рівня гомоцистеїну (медіана 13,67 мкмоль/л), що перевищує референтні значення та свідчить про гіпергомоцистеїнемію у хворих на РС. Рівень вітаміну B_{12} залишався в межах норми, хоча у частини пацієнтів наближався до її нижньої межі. Показники фолієвої кислоти відповідали референтним значенням, однак підвищений гомоцистеїн може вказувати на функціональні порушення фолатного метаболізму. Найбільш вираженим порушенням було зниження рівня вітаміну D (медіана 26,68 нг/мл), що свідчить про його дефіцит у більшості хворих.

Кореляційний аналіз виявив статистично значущу негативну асоціацію між рівнями гомоцистеїну та фолієвої кислоти ($rs = –0,40$; $p = 0,047$), а також позитивний зв’язок між гомоцистеїном і ступенем інвалідизації за EDSS ($rs = 0,41$; $p = 0,037$). Водночас, встановлено негативну кореляцію між рівнем вітаміну D та EDSS ($rs = –0,44$; $p = 0,008$), що підкреслює його роль у перебігу РС. Також виявлено зворотний зв’язок між рівнем вітаміну B_{12} та тютюнопалінням ($rs = –$

0,42; p = 0,038), а також між фолієвою кислотою та генотипом MTHFR C677T (rs = –0,40; p = 0,034).

Отримані дані свідчать про можливий внесок нутрієнтного статусу, генетичних особливостей, психоемоційних та поведінкових факторів у формування клінічних характеристик і перебігу РС та можуть бути підгрунтям для подальшого вивчення доцільності їх урахування під час оцінки ризику несприятливого перебігу захворювання.

На основі проведених досліджень розроблено прогностичну модель ризику прогресування РС для стратифікації пацієнтів за рівнем ризику наростання інвалідизації за шкалою EDSS). Модель інтегрує три групи маркерів:

- Клініко-демографічні – базовий рівень EDSS, вік, наявність психоемоційних порушень, що враховують індивідуальні особливості клінічного стану та психологічного профілю пацієнтів.
- Генетичні – варіанти генів MTHFR, RFC1 та NOS3 асоційовані з особливостями метаболічних процесів та клінічного перебігу РС у досліджуваній когорті.
- Біохімічні – гомоцистеїн, фолати, вітаміни B12 та D характеризують окремі аспекти метаболічного та нутрієнтного статусу, асоційовані з особливостями перебігу РС.

Сумарний бал обчислюється за формулою $S = \sum C + \sum G + \sum B$, де C, G та B – бали за відповідні групи маркерів. Отримане значення використовується для стратифікації пацієнтів на групи низького, помірного та високого ризику подальшого наростання інвалідизації. Такий підхід дає можливість здійснювати інтегровану оцінку сукупності потенційно значущих факторів та може бути використаний як додатковий інструмент для диференційованого динамічного спостереження, оцінки метаболічного і психоемоційного стану та визначення доцільності їх корекції відповідно до клінічної ситуації.

Практичне значення запропонованої моделі полягає у інтегрованій інтерпретації результатів обстеження пацієнтів з РС, стратифікованих до групи високого ризику. У таких пацієнтів результати оцінювання можуть бути

підставою для більш детальної клінічної оцінки перебігу захворювання та перегляду факторів, що потенційно впливають на ризик подальшого наростання інвалідизації.

Теоретичні положення дисертаційної роботи впроваджуються у навчальний процес кафедри неврології ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, а також кафедри неврології та нейрохірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Використання результатів дослідження у навчальному процесі сприяє підвищенню рівня підготовки студентів та лікарів щодо сучасних підходів до персоналізованого ведення хворих на розсіяний склероз із урахуванням генетичних та біохімічних особливостей захворювання.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практичну діяльність відділення кардіоневрології Інституту серця МОЗ України, ТОВ «Оксфоррд Медікал Захід» та медичного центру «Норімед», де вони використовуються для вдосконалення діагностичних та лікувальних підходів у пацієнтів із неврологічною патологією.

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 10 наукових робіт: 5 статей у журналах, включених до наукометричних баз даних Scopus, 1 стаття у виданні, що входить до переліку наукових фахових видань України, 4 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Ключові слова: розсіяний склероз, прогресуючий перебіг, психоемоційний стан, депресія, тривога, EDSS, MTHFR (C677T, A1298C), RFC1 (80G>A), NOS3, фолієвий цикл, гомоцистеїн, вітамін B12, вітамін D.

ABSTRACT

Lafarenko M.Ya. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Progressive Multiple Sclerosis. – Qualification Scientific Manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – Health Care, specialty 222 – Medicine. – King Danylo Lviv National Medical University, Lviv, 2026.

The dissertation is devoted to improving the diagnosis of multiple sclerosis (MS) through the investigation of its underlying pathogenic mechanisms and the development of prognostic criteria for disease progression based on a comprehensive clinical, neurological, and genetic assessment.

Multiple sclerosis (MS) is an immune-mediated disease in which the immune system attacks the myelin sheath of nerve fibers within the central nervous system (CNS), leading to inflammation and progressive damage to neuronal structures with diverse clinical manifestations. MS remains the most common demyelinating disease among young adults. Unlike monogenic disorders, MS has a complex multifactorial etiology involving both genetic and non-genetic factors. The frequency of MS among relatives of affected individuals exceeds that observed in the general population; however, this does not indicate a classical pattern of inheritance. Disease onset and course are highly variable and may depend on the interaction between genetic susceptibility and environmental factors. Particular importance is attributed to genes involved in the regulation of immune responses, inflammatory processes, and metabolic homeostasis. At the same time, the contribution of individual genetic variants to the clinical phenotype and the rate of MS progression remains an area of ongoing investigation.

The dissertation research was conducted at the Department of Neurology of the King Danylo Lviv National Medical University and at the Lviv Regional Center for the Study of Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases, which is based at the Neurology Department of the University Hospital of the King Danylo Lviv

National Medical University. Genetic analyses of blood serum samples were performed at the State Institution “Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine” (SI “RCMD MOH of Ukraine”) under the supervision of Dr. Z. I. Rossokha, MD, PhD, Director of the Expert Analytical Medical Center of Molecular Genetics at the P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, in accordance with a signed cooperation agreement.

The study was conducted in four stages. At the first stage, the clinical and psycho-emotional status of 103 patients with MS was assessed, with particular attention to the characteristics of the disease course, levels of anxiety and depression, and quality of life. Assessment was performed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Beck Depression Inventory, the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), the SF-36 Health Survey, and the “Your Health and Well-Being” questionnaire.

At the second stage, a molecular genetic analysis of polymorphisms in genes involved in folate metabolism and endothelial dysfunction – MTHFR (C677T, A1298C), RFC1 (G80A), and NOS3 (4a/4b, G894T) – was performed in 113 patients with MS and 70 individuals in the control group. Associations of individual genotypes and alleles with the risk of developing MS were evaluated.

At the third stage, serum levels of vitamin D, vitamin B12, folic acid, homocysteine, and nitric oxide were measured in 36 patients with MS to assess metabolic abnormalities and their relationships with the clinical course, disease activity, and progression. In addition, gene–gene interactions were analyzed as potential predictors of MS progression.

At the fourth stage, based on the obtained clinical and demographic, psycho-emotional, genetic, and biochemical data, the structure of a comprehensive prognostic algorithm for assessing the risk of multiple sclerosis progression was developed.

The study identified clinical and anamnestic characteristics of multiple sclerosis (MS) according to age, sex, and family history. In the cohort examined, women predominated (66.02%), with a median age of 39 years compared with 35 years in men, and were more likely to have a positive family history of MS (25% vs 8.57%; p=0.046).

Men more frequently had a mild disease course, whereas women more commonly demonstrated moderate disease severity (p=0.04). Most patients belonged to the 25-44-year age group (61.17%). Among younger patients, the disease course was predominantly mild, whereas patients aged 45-65 years more frequently had moderate disease severity. The frequency of severe forms did not differ significantly across age groups.

Patients were divided into groups according to the presence or absence of a family history of MS. Women predominated in the group with a positive family history (p=0.046), and there was a tendency toward an earlier disease onset (median age, 36 vs 39 years), whereas the degree of disability assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS) did not differ significantly. The mother was the most common affected relative contributing to the familial predisposition.

Stratification by MS severity showed that younger age was associated with a milder disease course, whereas increasing age was associated with a tendency toward greater neurological impairment ($p < 0.05$). At the same time, our findings partially differ from those reported in published studies. These discrepancies may be explained by the relatively small sample size and the specific clinical and demographic characteristics of the study cohort.

The severity of MS was found to have a significant impact on patients' subjective perception of their health and psycho-emotional status. Most patients rated their health status as moderate, while a substantial proportion reported deterioration over the preceding year, highlighting the need for comprehensive medical and psychological support.

According to the results of the psycho-emotional assessment using validated questionnaires, the highest frequency of psycho-emotional disturbances was observed among elderly patients: all patients reported daily depressed mood or loss of interest in usual activities, while more than half reported negative thoughts about themselves. In the 18–24-year age group, these symptoms were recorded significantly less frequently. Subclinical anxiety was most commonly identified in patients with moderate disease

severity, whereas clinically significant depression predominated among patients with severe MS.

Comparative analysis by sex showed that women demonstrated greater emotional resilience and reported suicidal thoughts less frequently ($p=0.04$), whereas men generally exhibited greater psycho-emotional vulnerability. Age-related differences were also observed in the subjective perception of health status: younger patients more frequently rated their health as good, whereas negative self-assessments predominated in older age groups, with a tendency toward deterioration over time.

Patients with a family history of MS reported depressed mood less frequently ($p = 0.03$); however, severe depression was recorded more often in this group. HADS and Beck Depression Inventory (BDI) scores demonstrated a similar frequency of anxiety and depressive disorders across the study groups, with a slight predominance of clinically significant forms among patients with a positive family history of MS.

A close association was identified between the severity of depressive symptoms and the severity of the MS course: in patients with severe disease, daily depressive symptoms and a marked deterioration in subjective well-being were observed significantly more often ($p < 0.05$), whereas these manifestations were less pronounced in patients with a mild disease course. Subclinical anxiety was more frequently detected in patients with moderate disease severity.

The genotyping results in patients with multiple sclerosis (MS) indicate a significant role of MTHFR and RFC1 gene polymorphisms as potential predictors of disease susceptibility and characteristics of its clinical course. The C677T (rs1801133) and A1298C (rs1801131) polymorphisms of the MTHFR gene reduce methylation efficiency, promote hyperhomocysteinemia and oxidative stress, and are associated with neurodegenerative processes. In our study, the A1298C variant was associated with an increased risk of MS (OR = 1.61).

The RFC1 gene polymorphism (rs1051266), which encodes a transporter involved in 5-methyltetrahydrofolate transport, also demonstrated a significant association with MS. Carriers of the 80GA genotype had an increased risk of developing the disease (OR = 2.01). The combination of the 1298AC (MTHFR) and

80GA (RFC1) polymorphisms was observed more frequently in patients with a relapsing course of MS ($p < 0.01$; OR = 3.56), suggesting a possible synergistic effect on impaired folate metabolism.

At the same time, a protective effect of the RFC1 80GA genotype with respect to the rate of disability progression was identified. Carriers of this genotype had lower EDSS scores despite a prolonged disease duration, which may be related to preservation of partial functional activity of the transporter protein.

In addition, an association was identified between the NOS3 4a/4b polymorphism and the risk of developing MS. The 4a allele was more frequent among patients than in the control group ($p = 0.001$; OR = 2.68). The 4bb genotype was associated with a more severe disease course and was more frequently observed in overweight patients ($p < 0.05$), suggesting a potential influence on the clinical severity of MS and the metabolic characteristics of affected individuals.

No statistically significant differences among NOS3 polymorphic variants were identified with respect to the type of disease course, age at onset, or disease duration. However, a tendency toward earlier disease onset was observed among carriers of the 4a allele. These findings support consideration of the NOS3 polymorphism as a modifying factor that may influence the clinical manifestations of MS through interactions with other genetic and exogenous factors.

An elevated homocysteine level was identified (median, 13.67 μmol/L), exceeding the reference range and indicating hyperhomocysteinemia in patients with multiple sclerosis (MS). Vitamin B_{12} levels remained within the normal range, although in some patients they approached the lower limit of normal. Folate levels were within the reference range; however, elevated homocysteine may indicate functional impairment of folate metabolism. The most pronounced abnormality was a reduced vitamin D level (median, 26.68 ng/mL), indicating vitamin D deficiency in the majority of patients.

Correlation analysis revealed a statistically significant negative association between homocysteine and folate levels ($r_s = –0.40$; $p = 0.047$), as well as a positive correlation between homocysteine levels and disability severity assessed using the

Expanded Disability Status Scale (EDSS) (r_s = 0.41; p = 0.037). At the same time, a negative correlation was identified between vitamin D levels and EDSS scores (r_s = –0.44; p = 0.008), highlighting the potential role of vitamin D in the clinical course of MS. An inverse association was also found between vitamin B_{12} levels and smoking (r_s = –0.42; p = 0.038), as well as between folate levels and the MTHFR C677T genotype (r_s = –0.40; p = 0.034).

The obtained findings suggest a potential contribution of nutritional status, genetic characteristics, psycho-emotional factors, and behavioral factors to the clinical characteristics and course of MS. These results may provide a basis for further investigation of the potential value of incorporating these factors into the assessment of the risk of an unfavorable disease course.

Based on the results of the present study, a prognostic model for the risk of MS progression was developed to stratify patients according to the risk of further disability progression as assessed by the Expanded Disability Status Scale (EDSS). The model integrates three groups of markers:

- Clinical and demographic markers – baseline EDSS score, age, and the presence of psycho-emotional disturbances, reflecting individual characteristics of patients' clinical status and psychological profile.
- Genetic markers – variants of the MTHFR, RFC1, and NOS3 genes associated with specific features of metabolic processes and the clinical course of MS in the studied cohort.
- Biochemical markers – homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D, which characterize selected aspects of metabolic and nutritional status and are associated with features of the MS course.

The cumulative score is calculated using the formula $S = \sum C + \sum G + \sum B$, where C, G, and B represent the scores assigned to the respective groups of markers. The resulting value is used to stratify patients into low-, moderate-, and high-risk groups for further disability progression. This approach enables integrated assessment of a set of potentially relevant factors and may be used as an additional tool for differentiated

longitudinal monitoring, assessment of metabolic and psycho-emotional status, and evaluation of the need for their correction according to the clinical situation.

The practical significance of the proposed model lies in the integrated interpretation of examination findings in patients with MS who are stratified into the high-risk group. In these patients, the assessment results may provide a basis for a more detailed clinical evaluation of the disease course and for reassessment of factors that may potentially contribute to the risk of further disability progression.

The theoretical principles and findings of this dissertation have been incorporated into the educational programs of the Department of Neurology at King Danylo Lviv National Medical University, the Department of Neurology at I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, the Department of Neurology and Neurosurgery at Ivano-Frankivsk National Medical University, and the Department of Neurology and Neurosurgery at M. I. Pyrogov Vinnytsia National Medical University. The integration of the study findings into the educational process contributes to improving the training of medical students and physicians in contemporary personalized approaches to the management of patients with multiple sclerosis, taking into account the genetic and biochemical characteristics of the disease.

The findings of this dissertation have also been implemented in the clinical practice of the Cardioneurology Department of the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Oxford Medical West LLC and the Norimed Medical Center, where they are used to improve diagnostic and therapeutic approaches for patients with neurological disorders.

Publications. 10 scientific works have been published on the topic of the dissertation: 5 articles in journals indexed in Scopus, 1 article in a Ukrainian professional scientific journal, and 4 conference abstracts in proceedings of scientific-practical conferences.

Keywords: multiple sclerosis, progressive course, psycho-emotional state, depression, anxiety, EDSS, MTHFR (C677T, A1298C), RFC1 (80G>A), NOS3, folate cycle, homocysteine, vitamins B12, vitamin D.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях із індексацією Scopus

1. Nehrych TI, Lafarenko MYa. Family cases of multiple sclerosis: gender differences and clinical course. Int Neurol J (Ukraine). 2024;20(6):265–70. Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1100 – (Особистий внесок: провела аналіз літературних джерел, аналіз клінічних даних сімейних випадків РС, визначила гендерні відмінності, підготовку статті до друку).
2. Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. Int Neurol J (Ukraine). 2025;21(1):30–5. Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148
3. Lafarenko M, Nehrych N, Fishchuk L, Popova O, Rossokha Z, Nehrych T. The 4A/B polymorphism of the NOS3 gene as a predictor of susceptibility and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2024 Dec 27 [cited 2025 Mar 2];76(2). Доступно за посиланням: https://doi.org/10.25040/ntsh2024.02.20 – (Особистий внесок: провела аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).
4. Nehrych T, Lafarenko M, Nehrych N, Rossokha Z, Fishchuk L, Gorovenko N. The impact of variants of the MTHFR (rs1801133, rs1801131) and RFC (rs1051266) genes and their combinations on the risk and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2025;77(1). Доступно за посиланням: https://doi.org/10.25040/ntsh – (Особистий внесок: провела аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).
5. Негрич ТІ, Лафаренко МЯ, Негрич НО, Россоха ЗІ, Фіщук ЛЄ, Горовенко НГ. Аналіз взаємозв’язку показників фолатного обміну, статусу вітаміну D, варіантів гена MTHFR з клінічними особливостями перебігу розсіяного

склерозу. Клінічна та профілактична медицина. 2025;(6):65–73. Доступно за посиланням: https://doi:10.31612/2616-4868.6.2025.07. – (Особистий внесок: провела аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

Публікації здобувача у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань України

6. Негрич ТІ, Лафаренко МЯ. Оцінка психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз. Український неврологічний журнал. 2025;(2):28–33. Доступно за посиланням: doi:10.30978/UNJ2025-2-28. – (Особистий внесок Лафаренко М.Я.: провела аналіз літературних джерел, збір та аналіз психоемоційних порушень, підготовка рукопису; особистий внесок Негрич Т.І.: дизайн дослідження, редагування та затвердження остаточного варіанту рукопису).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

7. Nehrych T, Lafarenko M, Rossokha Z. Genetic variants of MTHFR and RFC in patients with multiple sclerosis. In: 20th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference Abstracts; 2025 Apr 2–3; Prague, Czech Republic. p. 20 – (Особистий внесок: підготовка матеріалу, аналіз генетичних даних, оформлення тез).
8. Лафаренко МЯ. Сімейні випадки розсіяного склерозу: гендерні та вікові аспекти перебігу. У: Тези доповідей VII науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»; 2024 Лис 14; Харків, Україна. Харків; 2024. с. 223–4.
9. Лафаренко МЯ. Варіант 4a/b гена NOS3 як прогностичний маркер розвитку та перебігу розсіяного склерозу. У: Towards a Holistic Understanding: Interdisciplinary Approaches to Tackle Global Challenges and Promotion of Innovative Solutions: матеріали II Міжнародної науково-практичної

Інтернет-конференції; 2025 Бер 13–14; Дніпро, Україна. Дніпро; 2025. с. 146–7.

10. Лафаренко МЯ. Порівняльна оцінка психоемоційного стану хворих на розсіяний склероз залежно від віку. У: Тези доповідей VIII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»; 2025 Жовтень 20; Харків, Україна. Харків; 2025. с. 152.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ…….. 23
ВСТУП…… 27
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН РОЛІ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ ТА ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ЦЬОМУ ЗАХВОРЮВАННІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) ……..... 35
1.1 Депресія і тривога в структурі клінічних проявів розсіяного склерозу……..... 35
1.2. Роль генетичних факторів у механізмах розвитку розсіяного склерозу……..... 41
1.3. Геномні дослідження розсіяного склерозу……..... 43
1.3.1. Варіанти гена MTHFR (rs1801133) при розсіяному склерозі……... 43
1.3.2. Дослідження варіантів гена RFC (rs1051266) при розсіяному склерозі..……..... 51
1.3.3. Міжгенна взаємодія при розсіяному склерозі..... 54
Висновки до розділу 1……..... 63
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…….. 66
2.1. Загальна характеристика хворих та дизайн дослідження..... 66
2.2. Методи дослідження…….. 72
2.2.1. Клініко-неврологічні методи дослідження……..... 73
2.2.2. Методи оцінки нейропсихологічних розладів…….. 75
2.2.3. Молекулярно-генетичні методи дослідження…… 78
2.2.4. Лабораторні методи дослідження……... 85

2.2.5. Стратегія пошуку інформації при розробці прогностичного клініко-лабораторного алгоритму……... 86
2.2.6. Статистична обробка отриманих результатів……..... 88
Висновки до розділу 2……... 89
РОЗДІЛ 3. ДЕПРЕСИВНІ І ТРИВОЖНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ…..... 91
3.1. Загальна оцінка психоемоційного стану у хворих на розсіяний склероз……. 96
3.2. Зміни психоемоційного стану у хворих на розсіяний склероз залежно від статі……... 98
3.3. Вираженість тривоги і депресії у хворих на розсіяний склероз різного віку……..……..... 102
3.4. Динаміка показників психоемоційного стану у хворих на розсіяний склероз залежно від сімейного анамнезу по розсіяному склерозу……. 109
3.5. Зміни в показниках психоемоційного стану у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості захворювання……. 114
Висновки до розділу 3……... 121
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ…… 125
4.1. Аналіз маркерних властивостей варіантів генів MTHFR і RFC та їх поєднання у хворих на розсіяний склероз……..... 125
4.2. Дослідження клінічного значення варіанта 4 a/b гена NOS3 як предиктора ризику розвитку та перебігу розсіяного склерозу……..... 132
Висновки до розділу 4…….. 139
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ВАРІАНТІВ ГЕНА MTHFR ІЗ ОСОБЛИВОСТЯМИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО

СКЛЕРОЗУ ТА ПОКАЗНИКАМИ ФОЛАТНОГО ОБМІНУ І СТАТУСУ ВІТАМІНУ D..…….... 142
Висновки до розділу 5……... 154
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРОГРЕСУЮЧОГО ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ…… 156
Висновки до розділу 6……... 166
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ……. 169
ВИСНОВКИ……... 200
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…… 202
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ……...……. 204
ДОДАТКИ…….. 262

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ

5hmC – 5-гідроксиметилцитозин

5mC – 5-метилцитозин

5-МТГФ – 5-метилтетрагідрофолат

5,10-МТГФ – 5,10-метилентетрагідрофолат

AF-1 – N-термінальний домен активації-1

AF-2 – N-термінальний домен активації-2

AHI1 – ген Abelson Helper Integration site 1

BHMT – бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансфераза

BDI-I – шкала депресії Бека

BMI – індекс маси тіла

CDCV – теорія «спільне захворювання – спільний варіант»

CNS0 – некодуюча послідовність

CRP – С-реактивний протеїн

DBD – домен зв'язування з ДНК

DNMTs – ДНК-метилтрансфераза

DNMT1 – ДНК-метилтрансфераза 1

DNMT3A – ДНК-метилтрансфераза 3A

DNMT3A/B – ДНК-метилтрансфераза 3A/B

DSM-IV – Діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів, 4-те видання

E1 – естрон

E2 – 17β-естрадіол

E3 – естріол

EAE – експериментальний аутоімунний енцефаломієліт

EBV – вірус Епштейна–Барр

EDSS – розширена шкала ступеня інвалідизації

ER – естрогенові рецептори

ERα – естрогеновий рецептор альфа

ERβ – естрогеновий рецептор бета

EREs – естрогенові реактивні елементи

ESR1 – естрогеновий рецептор 1

ESR2 – естрогеновий рецептор 2

ExAC – Консорціум з екзомного агрегування

GxE - взаємодія ген-середовище

GWAS – геном-асоційовані дослідження

H3K4 – четвертий залишок лізину в білку, що упаковує ДНК, гістон H3

H3K4me3 – четвертий залишок лізину в білку, що упаковує ДНК, гістон H3me3

HADS – госпітальна шкала тривоги та депресії

Hcy – гомоцистеїн

HLA – антигени лейкоцитів людини

HMTs – гістонові метилтрансферази

hPSCs – гемопоїтичні багатоклітинні стовбури

hsCRP – високочутливий С-реактивний протеїн

IgG – імуноглобулін G

IGHC – тяжкий ланцюг IgG

IL-1 – інтерлейкін-1

IL-1 β – інтерлейкін-1 β

IL-2 – інтерлейкін-2

IL2R – рецептор інтерлейкіну-2

IL-6 – інтерлейкін-6

IL7R – рецептор IL-7

IL-17 – інтерлейкін-17

IL-17a – інтерлейкін-17a

IL22 – інтерлейкін-22

IFN-γ – інтерферон-гамма

MHC – головний комплекс гістосумісності

MS – метіонінсинтаза

MTHF – метилентетрагідрофолат

MTHFR – метилентетрагідрофолатредуктаза

MTR – метіоніносинтаза

MTRR – метіоніносинтазредуктаза

NGS бази – бази секвестрування нового покоління

NF-KB – нуклеарний фактор каппа-В

NK-клітини – природні кіллери

NLR – співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів

NMDA – N-метил-D-аспартат

NO – оксиду азоту

NOS3 – ендотеліальна синтаза азоту третього типу

OPC – клітини попередники олігодендроцитів

PBMCs – периферійні мононуклеарні клітини крові

PLR – співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів

qPCR – кількісна полімеразна ланцюгова реакція

REA – репресор активності естрогенового рецептора

RFC – фактор реплікації С

RFC1 – субоциниця 1 фактору реплікації С

RORC – RAR-пов'язаний орфанний рецептор С

ROS – реактивні форми кисню

RT-PCR – полімеразна ланцюгова реакція зі зворотньою транскрипцією

SAH – S-аденозилгомоцистеїн

SAM – S-аденозилметіонін

SHMT1 – серингідрометилтрансфераза 1

SLC19A1 – сімейство носіїв розчиненої речовини 19 член 1

SNP – однонуклеотидний поліморфізм

Th1 – Т-лімфоцити 1 типу

tHcy – середня концентрація гомоцистеїну

TNF – фактор некрозу пухлин

TNF-α – фактор некрозу пухлин α

TNF-RSF1A – рецептор суперсімейства 1А фактору некрозу пухлин

Treg – регуляторні Т-клітини

VEGF-A – судинний ендотеліальний ростовий фактор А

БАС – боковий аміотрофічний склероз

Генотип СС – гомозиготний нормальний генотип

Генотип СТ – гетерозиготний генотип

Генотип ТТ – гомозиготний мутований генотип

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

МА – мозочкова атаксія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

пре-мРНК – попередньо-месенджерна РНК

РНК –рибонуклеїнова кислота

РРРС – рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз

РС – розсіяний склероз

ТФ – транскрипційні фактори

ХМТ – хворобо-модифікуюча терапія

ЦНС – центральна нервова система

ВСТУП

Актуальність теми. Розсіяний склероз (РС) є одним із найбільш поширених хронічних запальних аутоімунних демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи (ЦНС), що характеризується значним варіабельним клінічним перебігом і розвитком стійкої інвалідизації [178]. Попри численні дослідження, патогенетичні механізми розвитку РС залишаються недостатньо вивченими, що ускладнює ранню діагностику, прогнозування перебігу захворювання та персоналізоване лікування [70, 104, 206].

Сучасні наукові дані свідчать про комплексну природу РС, що поєднує аутоімунні, епігенетичні та нейродегенеративні механізми, а також включає широкий спектр коморбідних психоемоційних розладів [47]. Нейропсихоемоційні симптоми, зокрема депресія, тривожні розлади та когнітивні порушення, є одними з найчастіших супутніх станів у хворих на РС, що зумовлює необхідність їх поглибленого дослідження [278]. Епідеміологічні дослідження підтверджують, що депресія у хворих на РС має значно вищу поширеність порівняно із загальною популяцією та іншими неврологічними захворюваннями, а її частота варіює в межах 23,7–30,5% [54]. При цьому, депресивні симптоми негативно впливають на перебіг РС, погіршуючи нейропсихологічний статус, когнітивні функції та рівень фізичної інвалідизації [163].

Генетичні дослідження останніх років вказують на значну роль спадкових факторів у розвитку як РС, так і його супутніх психоемоційних розладів. Поліморфізми генів MTHFR та RFC асоціюються із підвищеним ризиком розвитку депресії, когнітивних порушень і тривожних розладів у хворих на РС [262]. Виявлення зв’язку між цими генетичними варіантами та характером депресивних симптомів може сприяти вдосконаленню персоналізованих підходів до лікування пацієнтів із РС.

Варіанти генів фолатного обміну та їх фенотипові прояви є недостатньо вивченими у хворих на РС, особливо при його прогресуючому перебігу, а у проведених на сьогодні дослідженнях спостерігаються протиріччя. У той же час

хворим на РС рекомендовано вживати вітаміни групи В, які є кофакторами фолатного обміну. Оптимальний синтез метильних груп у нервовій тканині, що забезпечується цим обміном, відіграє важливу роль у відновленні функціонального стану нервової системи [245, 406].

У цьому напрямку найбільш важливими дослідженнями є вивчення варіантів генів MTHFR (rs 1801133), які забезпечують шляхи реметилування гомоцистеїну, зі зниженням його рівня, та синтез метильних груп, необхідних для процесів відновлення та епігенетичної регуляції [204, 259, 320]. Особливої уваги заслуговує вплив поліморфізмів гена MTHFR C677T, який бере участь у метаболізмі фолатів та регуляції рівня гомоцистеїну – фактора, що впливає на когнітивні функції та настрій [168]. Рівень гомоцистеїну в тканинах головного мозку є стабільно вищим порівняно з периферійною кров'ю. Для окремих варіантів гена MTHFR описані практичні підходи до профілактики гіпергомоцистеїнемії шляхом підтримання оптимального фолатного статусу за рахунок застосування фолієвої кислоти та/або 5-метилтетрагідрофолату. Однак зазначені стратегії досі не впроваджені у клінічну практику щодо хворих на РС [236, 326, 384, 441, 456]. Дефіцит фолатів та підвищена концентрація гомоцистеїну можуть сприяти розвитку депресивних симптомів через порушення нейротрансмітерного обміну [46].

Комплекс RFC1 (Replication Factor C Subunit 1) виконує функцію ДНК-залежної АТФази, що забезпечує ефективне залучення ДНК-полімераз та інших білків, які беруть участь у реплікації та відновленні пошкоджень ДНК [237, 475]. В умовах оксидативного стресу, який залучений в патогенез РС, дефекти у функціонуванні RFC1 можуть призводити до накопичення ДНК-помилок, хромосомної нестабільності та посилення апоптозу олігодендроцитів, що сприяє дегенеративним змінам у ЦНС [158, 346, 356]. Аналіз варіантів гена *RFC* (rs1051266) використовують для оцінки ефективності внутрішньоклітинного транспорту фолатів і відповідно також реметилювання гомоцистеїну та утворення метильних груп. На вищезгадані процеси впливає міжгенна взаємодія та забезпеченість кофакторами метаболічних реакцій [39, 166, 297, 399, 470].

Виявлення зв’язку між генетичними варіантами MTHFR, RFC1 та розвитком депресії може сприяти розробці нових підходів до розуміння складної природи РС. Крім того, аналіз взаємодії генетичних факторів із рівнями NO, вітамінів D, B12 та гомоцистеїну дозволить оцінити ризики розвитку депресивних порушень при РС та розробити прогностичні моделі для оцінки схильності хворих до розвитку коморбідних станів.

Ця наукова робота спрямована на розширення уявлень про клініко-генетичні особливості РС, що має важливе значення для клінічної практики, оскільки сприятиме вдосконаленню діагностичних підходів, прогнозуванню перебігу захворювання та розробці персоналізованих терапевтичних стратегій.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі неврології ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила» та у Львівському обласному центрі з вивчення проблем розсіяного склерозу та інших демієлінізуючих захворювань, що знаходиться на базі неврологічного відділення Університетської лікарні ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила» відповідно до плану наукових досліджень кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Короля Данила в рамках теми «Вивчення перспективних біологічних, генетичних та нейрорадіологічних маркерів клінічного перебігу розсіяного склерозу» (№ державної реєстрації 0122U202000).

Генетичні дослідження сироватки крові здійснювалися на базі Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України» (ДЗ «РЦМД МОЗ України») під керівництвом к.мед.н. З.І. Россохи відповідно до підписаного договору про співпрацю.

Мета дослідження – удосконалення діагностики розсіяного склерозу шляхом вивчення його механізмів розвитку та розробка прогностичних критеріїв для оцінки ризику прогресування захворювання, що базується на комплексному клініко-неврологічному, нейропсихологічному та генетичному дослідженні.

Завдання дослідження:

1. Оцінити поширеність психоемоційних розладів, зокрема депресії і тривоги у хворих на розсіяний склероз.
2. Визначити асоціацію генетичних варіантів MTHFR (rs1801133), RFC1 (rs1051266), NOS3 з ризиком розвитку, клінічним перебігом та прогресуванням розсіяного склерозу.
3. Оцінити вплив біомаркерів периферійної крові пацієнтів, зокрема рівнів гомоцистеїну, вітаміну D, вітаміну B12 та фолатів на клінічний перебіг розсіяного склерозу.
4. Дослідити взаємозв'язок біохімічних маркерів сироватки крові хворих на розсіяний склероз з варіантами генів MTHFR та RFC1, залучених до регуляції фолатного обміну.
5. Розробити прогностичну модель оцінки ризику прогресування розсіяного склерозу на основі інтегрованого аналізу клініко-неврологічних, генетичних та біохімічних маркерів.

Об'єкт дослідження – генетичні та біохімічні маркери у хворих на розсіяний склероз, їх взаємозв'язок із клінічним перебігом та прогресуванням захворювання.

Предмет дослідження – клінічні параметри РС, психоемоційні розлади у хворих на РС, варіанти генів MTHFR, RFC1, NOS3, їх міжгенні взаємодії та зв'язок із показниками фолатного обміну і статусу вітаміну D.

Методи дослідження:

- загально-клінічний
- клініко-неврологічний (в тому числі розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації та шкала ураження функціональних систем за J. Kutrzke)
- нейропсихологічний (шкала тривоги і депресії HADS, опитувальник Бека, опитувальника SF-36, анкета PHQ-9, анкета "Ваше здоров'я і благополуччя")
- генетичний (полімеразна ланцюгова реакція з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів)
- біохімічний (імунохемілюмінесцентний аналіз)

- статистична обробка результатів (t-критерій Стьюдента, U-критерій Манна-Уїтні, критерій Шапіро-Вілка, кореляційний аналіз Спірмена, критерій Фішера, χ^2-критерій Пірсона, критерій Краскела-Уолліса, логістична регресія).

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вперше в українській популяції проведено комплексне дослідження клініко-демографічних, генетичних і біохімічних маркерів у хворих на розсіяний склероз з оцінкою їх ролі у розвитку та прогресуванні захворювання.

Вперше доведено асоціацію алеля 1298C гена MTHFR, алеля 80A гена RFC1 та алеля 4a гена NOS3 із підвищеним ризиком розвитку розсіяного склерозу, тоді як генотипи 80GG гена RFC1 та 4bb гена NOS3 мають протективне значення.

Встановлено статистично значущу міжгенну взаємодію генів MTHFR та RFC1. Показано, що комбінація генотипів 1298AC (MTHFR) та 80GA (RFC1) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку розсіяного склерозу.

Показано, що підвищений рівень гомоцистеїну, дефіцит фолатів і вітаміну B12 асоціюються з тяжчим перебігом розсіяного склерозу та вищим рівнем інвалідизації.

У дисертаційній роботі вперше розроблено та науково обґрунтовано персоніфікований прогностичний алгоритм оцінки ризику прогресування розсіяного склерозу на основі інтегрованого аналізу клінічних, генетичних та біохімічних показників.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати обґрунтовують доцільність використання клініко-демографічних, генетичних та біохімічних маркерів у комплексній оцінці перебігу розсіяного склерозу. Запропонований комплексний підхід може бути використаний для покращення діагностичної точності, прогнозування прогресування захворювання, оцінки ризику когнітивних і психоемоційних

порушень та оптимізації клінічного спостереження за хворими на розсіяний склероз.

Розроблений персоніфікований прогностичний алгоритм дозволяє здійснювати ранню стратифікацію пацієнтів за ризиком прогресування захворювання та обґрунтовувати індивідуалізовані підходи до ведення хворих у неврологічній практиці.

Впровадження результатів дослідження. Основні наукові та практичні результати дисертації впроваджено у науково педагогічний процес кафедри неврології ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я, Горбачевського, кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри неврології та нейрохірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова та у практичну діяльність відділення кардіоневрології інституту серця МОЗ України, ТОВ «Оксфорд Медікал Захід» та медичного центру «Норімед».

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є самостійною науковою працею дисертанта. Автор особисто провела аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, виконала комплексне клінічне обстеження хворих на розсіяний склероз. Самостійно здійснила оцінку клініко-демографічних, психоемоційних, генетичних та біохімічних показників, формування та обробку первинної документації, провела статистичну обробку результатів дослідження. Особисто розробила структуру комплексного прогностичного алгоритму стратифікації ризику прогресування розсіяного склерозу із використанням клініко-демографічних, генетичних та біохімічних маркерів. Особисто провела аналіз та узагальнення результатів дослідження. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, автореферат, сформовані загальні висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх висвітлення у періодичних виданнях.

Спільно з науковим керівником сформульовані мета та завдання дисертаційної роботи, розроблені план і дизайн дослідження, обговорені

отримані результати та здійснено впровадження результатів дослідження у медичну практику.

Генетичні дослідження сироватки крові проведені на базі Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України» (ДЗ «РЦМД МОЗ України») під керівництвом директора експертно-аналітичного медичного центру молекулярної генетики НУОЗ України імені П. Л. Шупика, кандидата медичних наук З. І. Россохи, відповідно до укладеного договору про співпрацю.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені та обговорені на European Human Genetic Conference (Берлін, Німеччина, 1-4 червня 2024 р.), VII науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, Україна, 14 листопада 2024 р.), II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції Towards a Holistic Understanding: Interdisciplinary Approaches to Tackle Global Challenges and Promotion of Innovative Solutions (м. Дніпро, Україна, 13-14 березня 2025 р.), 20th RECOOP Bridjes in Life Science Conference (Прага, Чехія, 2-3 квітня 2025 р.), VIII науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, Україна, 20 жовтня 2025 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових робіт: 5 статей у журналах, включених до наукометричних баз даних Scopus, 1 стаття у виданні, що входить до переліку наукових фахових видань України, 4 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 277 сторінках машинописного тексту, її основний текст – 177 сторінок. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаних

літературних джерел містить 489 посилань, з них 4 – кирилицею, 485 – латиницею. Робота ілюстрована 31 таблицею і 32 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН РОЛІ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ ТА ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ЦЬОМУ ЗАХВОРЮВАННІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Депресія і тривога в структурі клінічних проявів розсіяного склерозу

Зростаюча кількість доказів наявності нейропсихіатричних симптомів у хворих на розсіяний склероз (РС) не лише розширює наше розуміння патофізіологічних механізмів цього захворювання, але й підкреслює важливість комплексного підходу до його лікування, що враховує як фізичні, так і когнітивно-емоційні аспекти [47, 219]. Серед описаних в літературі нейропсихіатричних розладів найпоширенішими є когнітивні порушення, клінічна депресія та тривога, які виявляються з більшою частотою серед хворих на РС у порівнянні з загальною популяцією [167, 278]. Стає очевидним, що оцінка фізичної інвалідності у хворих на РС повинна поєднуватися з нейропсихологічними тестами та шкалами, що дозволяє більш детально охарактеризувати когнітивну функцію, а також симптоми депресії та тривоги, які часто залишаються поза увагою в клінічній практиці, незважаючи на їх значний вплив на якість життя [163].

Клінічна депресія є виснажливим розладом, що характеризується принаймні одним великим депресивним епізодом тривалістю не менше двох тижнів. Вона супроводжується суттєвими змінами настрою, інтересів та задоволення, а також когнітивними порушеннями і вегетативними симптомами [243]. Деякі симптоми, такі як анедонія (знижена здатність відчувати задоволення), добова варіація (загострення симптомів депресії у певні періоди доби) та посилене відчуття провини, є специфічними для депресивного розладу. Водночас, інші симптоми, зокрема нейровегетативні прояви, такі як втома, втрата

апетиту чи ваги, а також безсоння, можуть бути характерними і для інших медичних станів [386, 439].

Якщо епізоди депресії тривають протягом тривалого часу, це розглядається як хронічна депресія. У випадках, коли депресивні симптоми присутні більшу частину часу щонайменше протягом 2 років без ремісій, що перевищують 2 місяці, такий стан називається дистимією або стійким депресивним розладом [485]. Поширеність депресивного розладу у загальній популяції в середньому становить приблизно 6% [481]. Показники поширеності депресії є подібними в країнах з високим доходом (5,5%) та в країнах з низьким і середнім доходом (5,9%). Це вказує на те, що це захворювання не можна вважати лише наслідком сучасного способу життя в розвинених країнах чи при економічній бідності [77]. У хворих на РС клінічна депресія спостерігається частіше, ніж при інших неврологічних захворюваннях [439], і її поширеність у 3–10 разів вища, ніж у загальній популяції [75]. Згідно з даними описаними в дослідженні Marrie R.A. та співаворами [281], клінічна депресія є найбільш поширеною коморбідністю при РС (23,7%), за нею слідують тривога (21,9%), гіпертонія (18,6%), гіперхолестеринемія (10,9%) та хронічні захворювання легень (10%).

Метааналіз проведений Boeschoten R. та співаторами виявив вищу поширеність клінічної депресії у хворих на РС. Поширеність за 58 дослідженнями, де вивчали депресію при РС, становила 30,5% (95% довірчі інтервали [CI] = 26,3–35,1%) [54]. Подібно до загальної популяції, пікове значення поширеності зазвичай спостерігається у віці від 45 до 59 років [164]. На відміну від інших коморбідностей, таких як гіпертонія та гіперхолестеринемія, поширеність клінічної депресії не збільшується з віком [271]. Хоча деякі дослідження повідомляли про вищу поширеність депресивних симптомів у жінок хворих на РС, інші цього не підтверджували [289]. Депресивні симптоми, як правило, асоціюються з прогресуючим перебігом РС, що призводить до серйозних наслідків для когнітивної функції та погіршення фізичної інвалідності [67, 284].

Згідно з доказовими рекомендаціями Американської академії неврології (AAN) для оцінки депресії у хворих на РС рекомендовано використовувати шкалу депресії Бека (BDI-II) [43, 44]. Варто зазначити, що цю шкалу необхідно адаптувати, оскільки деякі запитання перетинаються з оцінкою інвалідності. Інші шкали, такі як шкала оцінки депресії Монтгомері-Асберга [461], також широко використовуються у клінічній практиці. У кількох дослідженнях було показано, що тяжкість депресивних симптомів асоціюється з втомою, навіть після корекції за статусом інвалідності, і ці стани є значними та незалежними предикторами якості життя у хворих на РС [278, 325]. Депресивні симптоми також пов'язані з когнітивними функціями у хворих на РС, оскільки негативно впливають на виконання завдань, що потребують уваги, робочої пам'яті, виконавчих функцій та швидкості обробки інформації [157]. Дійсно, хворі на РС, які мають депресивні симптоми, демонструють гірші когнітивні результати порівняно з контрольними групами, а також з хворими на РС без депресивних симптомів [275]. Самогубство є значним наслідком депресії, з поширеністю до 22,1% серед хворих на РС, що вдвічі перевищує цей показник у загальній популяції [462]. Фактори ризику розвитку суїцидальних думок включають наявність актуальних депресивних симптомів, жіночу стать [199, 381], молодший вік на момент початку РС, попередній анамнез депресії, соціальну ізоляцію, нещодавнє погіршення функціонального стану та зловживання наркотичними речовинами [140].

Патогенез депресивних симптомів, пов’язаних із РС, є багатофакторним. Генетичні, імунологічні, структурні та функціональні ушкодження мозку можуть сприяти розвитку вказаних проявів у хворих на РС [118, 287].

Хоча роль генетичних факторів у патогенезі депресії при РС досліджувалася недостатньо, спостерігалася кореляція між наявністю алелю аполіпопротеїну ε2 та зниженням частоти депресії, що свідчить про захисну роль цього алелю [317].

Також в літературі описана ймовірна роль прозапальних цитокінів у розвитку депресії [136]. Прозапальні цитокіни можуть впливати на синтез та реабсорбцію серотоніну в центральній нервовій системі (ЦНС) і, відповідно,

призводити до дисфункції норадренергічних та серотонінергічних шляхів [68, 358]. Зокрема, інтерферон-γ (IFN-γ) може індукувати метаболізм триптофану та підвищення рівнів цитокінів у крові, зокрема інтерлейкіну-1 (IL-1), інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактора некрозу пухлин-α (TNF-α), що може виступати тригером для підвищеної секреції адренокортикостероїдів через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, пов'язаної з початком депресивних симптомів [287]. Вважається, що у хворих на РС аномалії імунної системи виникають до початку депресії, проте припущення, що депресія завжди є вторинною до запалення, є дискутабельним [71, 289], оскільки сама депресія може компрометувати імунну систему.

Структурні та функціональні аномалії мозку, особливо ті, що стосуються фронто-скроневої та лімбічної ділянок, також пов’язані з наявністю та загостренням депресії у хворих на РС [173]. Зокрема, у хворих на РС були виявлені аномалії в зв'язках між ключовими ділянками мозку, які беруть участь у регуляції настрою, такими як мигдалеподібне тіло та вентролатеральна прифронтальна кора. Ці зміни спостерігалися навіть за відсутності депресії [16, 123]. Одержані результати можуть пояснити, принаймні частково, високу частку хворих на РС з депресивними симптомами, оскільки порушення ключового шляху регуляції настрою може компрометувати емоційну адаптивність у відповідь на життєві виклики [66, 435].

РС класично характеризується утворенням макроскопічних вогнищ білої речовини головного та спинного мозку [122, 377]. Крім того, патологоанатомічні та МРТ-дослідження послідовно показали наявність аномалій, що також уражають глибоку сіру речовину та кору головного мозку [122, 160]. Описані ураження розташовувалися в проекційних зонах базальної лімбічної системи [298], що узгоджується з нейропатологічними дослідженнями серед хворих з хворобою Паркінсона та депресією, які показали зменшену кількість нейронів у ядрах, пов’язаних з лімбічною системою, таких як ядра рафе, вентральні сегментарні ядра або locus coeruleus [230, 361, 376]. Подібна локалізація уражень також була виявлена у депресивних хворих з судинною патологією, що вказує на

спільний патогенез вторинної депресії [152]. У хворих з депресією також було виявлено нижчу фракційну анізотропію нормально виглядаючої білої речовини та вищу середню дифузію нормально виглядаючої сірої речовини в скроневій ділянці та в нижніх фронтальних областях, а також атрофію кіркових ділянок, розташованих у обох фронтальних частках мозку, порівняно з хворими без депресії [25, 388]. Атрофія кіркових ділянок, розташованих у обох фронтальних частках та у мозочку також може слугувати предиктором депресії [195, 243]. Крім того, було описано залучення гіпокампу у хворих з депресією при РС, що продемонстровано в дослідженні, де атрофія гіпокампу корелювала зі ступенем депресії [445]. Структурні аномалії зв'язків між правим гіпокампом, правим мигдалеподібним тілом та фронтальними ділянками були пов’язані з наявністю депресії, що свідчить про те, що зміни в зв’язках на межі лімбічної та моторної систем можуть пояснити виникнення депресії у хворих на РС [68, 79, 300].

Стосовно можливого генетичного підґрунтя взаємозв’язку між РС та розвитком депресії, то декілька досліджень надали докази, що дефіцит фолату пов’язаний із підвищеним ризиком депресії, більш вираженими депресивними симптомами, подовженням тривалості епізодів та підвищеним ризиком рецидиву депресивних симптомів [262]. Метааналіз, проведений у 2017 році, включав 43 дослідження. Метою цих досліджень було вивчення зв’язоку між рівнем фолату у сироватці крові та депресією. У рамках аналізу розглядались дослідження, які порівнювали рівні фолату в осіб із депресивними розладами з рівнями фолоту у здорових осіб. Рівень фолату оцінювали на основі визначення його концентрації у сироватці крові, еритроцитах або внаслідок споживання фолату з їжею. Результати метааналізу продемонстрували, що у осіб із депресією рівень фолату у сироватці крові, а також його споживання з їжею були значно нижчими, ніж у осіб контрольної групи без депресії [46].

Основною причиною дефіциту фолату є недостатнє його споживання з їжею. Однак додаткові причини можуть включати хронічне та надмірне вживання алкоголю, яке знижує його абсорбцію, куріння, вагітність, рак або запальні захворювання, також порушення абсорбції, пов'язані з гастроінтестинальними

захворюваннями, такими як запальні захворювання кишківника та целіакія, непереносимість лактози, дефіцити, викликані ліками (наприклад, фентоїн, метотрексат, сульфасалазин, тріамтерен, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а також генетичні варіації, що впливають на абсорбцію, транспорт або метаболізм фолату (наприклад, варіації метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR)) [480].

Існують також дослідження, що показують зв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну (Нсу) – гіпергомоцистеїнемією та депресією. Гіпергомоцистеїнемія зазвичай викликана дефіцитом фолату та лікується за допомогою фолату. Було встановлено, що деякі генетичні варіації, які впливають на ферменти метіонінсинтазу, метилтетрагідрофолатредуктазу (MTHFR C677T), цистатионін-β-синтазу та цистатионін-γ-ліазу, а також дефіцит кофакторів, таких як вітамін D, B12 і фолієва кислота, сприяють розвитку гіпергомоцистеїнемії [168]. Внаслідок надлишку гомоцистеїну спостерігається зниження рівня нейромедіаторів: катехоламінів, залежних від універсального донора метилу – S-аденозилметіоніну (SAM) – дофаміну, норадреналіну, адреналіну та некатехоламінового серотоніну. Крім того, гіпергомоцистеїнемія призводить до підвищення рівнів нейротоксичних побічних продуктів – гомоцистеїнової та цистеїнової сульфінової кислот [256]. Підвищення рівня цих двох сполук діє як агоніст NMDA-рецептора, що має нейротоксичний вплив на дофамінергічні нейрони [12]. Зниження рівня нейромедіаторів та нейротоксичні ефекти на дофамінергічні нейрони асоціюються з депресією [476].

Два поліморфізми гена MTHFR, які найбільш широко вивчалися у зв'язку з психіатричними захворюваннями, – це C677T та A1298C. Поліморфізми MTHFR пов'язують із розвитком різних психічних розладів, зокрема шизофренії, біполярного розладу, аутизму і депресії [418]. Wan та співавтори повідомляють, що поліморфізми MTHFR можуть бути пов'язані з епізодами та прогнозом депресивного розладу, але не зі стадією захворювання [451]. У метааналізі, що охоплював 26 опублікованих досліджень поліморфізму MTHFR, було виявлено

очевидний зв’язок поліморфізму MTHFR C677T з підвищеним ризиком депресії, причому цей зв’язок був найсильнішим серед азійських популяцій [463].

Поліморфізм MTHFR C677T, ймовірно, пов’язаний із ризиком розвитку та віком початку депресії [334]. Регресійна модель показала, що гомозиготний мутований генотип TT локусу C677T асоційований з найнижчим рівнем загальної метиляції [471]. Крім того, алель C677T може по-різному впливати залежно від статі [314]. Однак деякі дослідження не виявили жодного зв’язку між поліморфізмом MTHFR C677T та ризиком депресії [299]. Через обмежену кількість досліджень та невеликі розміри вибірок остаточні висновки наразі залишаються непереконливими.

Таким чином, ген MTHFR відіграє важливу роль у розвитку нейропсихіатричних захворювань, таких як депресія, шизофренія, біполярний розлад, та інші розлади настрою. Поліморфізм даного гену впливає на метаболізм естрогену та фолатів, що, в свою чергу, може призводити до підвищення рівня гомоцистеїну, зниження рівня нейротрансмітерів, а також нейротоксичних ефектів на дофамінові нейрони, що пов’язані з ризиком розвитку депресії. Хоча зв’язок між генетичними поліморфізмами та ризиком виникнення депресії та інших розладів потребує подальших досліджень, результати вказують на можливість використання генетичних маркерів для більш точного прогнозування та розробки індивідуалізованих підходів до лікування депресивних розладів.

1.2. Роль генетичних факторів у механізмах розвитку розсіяного склерозу

РС – це хронічне запальне аутоімунне нейродегенеративне захворювання ЦНС [13, 26, 212, 365]. Залишається дискутабельним питання, чи є при РС запальна реакція відповіддю на хронічну вірусну інфекцію, первинні нейродегенеративні процеси або відображенням порушень імунної системи [20, 31, 70, 104, 199, 206].

При РС аутоімунний механізм стає основою нерегульованої реакції імунної системи, яка сприймає власні тканини, зокрема мієлінові оболонки нервових клітин, як чужорідні [121, 156, 306]. Як наслідок, розвиваються запалення та дегенерація мієлінових оболонок, що зрештою призводить до патологічних змін у структурі та функціонуванні ЦНС, і є ключовими аспектами клінічної симптоматики РС [33, 58, 279, 281].

Протягом останніх п’яти років більшість досліджень були присвячені вивченню ролі екзогенних факторів ризику розвитку РС [17, 42], визначенню нових генетичних маркерів цього захворювання [102, 143, 189, 284, 304] та важливості взаємодії ген-середовище (GxE) [341].

РС не є типовою генетичною хворобою, і його розвиток визначається не одним конкретним геном чи генетичним варіантом [56, 171]. Натомість, ця хвороба відзначається гетерогенністю – вона може виникнути за участі багатьох генетичних та негенетичних факторів [33, 303, 487].

Незважаючи на те, що РС не є захворюванням з менделівським типом успадкування, його частота та поширеність є вищою серед членів родини хворих, порівняно із загальною популяцією [458]. Так, у літературі описані зв'язки між виникненням цього захворювання у родичів першої лінії та між близнюками, і цей зв'язок більш виражений у монозиготних ніж у гетерозиготних близнюків [389].

Симптоми дебюту, клінічний перебіг та активність РС є дуже різноманітними та, ймовірно, також залежать як від генетичних, так і від екзогенних факторів [103, 218, 260, 440].

Слід зазначити, що генетична схильність до РС – це лише один з чинників його виникнення, але у багатьох людей з такою схильністю так і не буде діагностований РС [295, 442]. Це означає, що особи з певними генетичними факторами можуть бути більш схильними до РС, але й інші фактори, такі як середовище та можливі інфекції, також відіграють важливу роль у розвитку цієї хвороби [222, 342, 364, 420]. Розуміння вказаної взаємодії залишається предметом активних досліджень у сучасній науці [121, 210].

Завдяки розвитку технологій секвенування геному та інших молекулярних методів дослідження стало можливим ідентифікувати деякі конкретні генетичні варіанти, що пов'язані з підвищеним ризиком розвитку РС [14, 125].

Генетичні дослідження виявили, що деякі конкретні гени, пов'язані з імунними функціями, можуть мати вплив на схильність до РС. Було виявлено певні генетичні локуси та генетичні ділянки, які асоціюються із збільшеним ризиком РС [369, 414, 416, 427]. Прикладами таких генів є гени, що кодують білки, відповідальні за регуляцію внутрішньоклітинного сигнального шляху, росту та диференціації клітин, а також білки, що беруть участь у процесах запалення та імунної відповіді [126, 344, 345, 467]. Зміни або варіації у таких генах можуть призводити до відхилень у функціонуванні імунної системи та збільшувати схильність до розвитку РС [209, 366]. Розуміння зв'язку між генами та імунною системою є ключовим у дослідженні РС, оскільки це допомагає розкрити молекулярні механізми патогенезу хвороби і сприяє розробці більш точних методів його діагностики та лікування [236, 276]. Дослідження у галузі вивчення генетичних особливостей РС тривають [6, 95].

Таким чином, генетичні аспекти РС залишаються складними та не повністю розкритими, і подальші дослідження у цьому напрямку є важливим завданням сучасної неврології [269, 365]. Визначення генетичних факторів, що впливають на ризик розвитку РС, дозволить краще розуміти його етіологію та відкриває нові можливості для розробки сучасних методів персоналізованого лікування і профілактики [108, 223, 383, 429].

1.3. Геномні дослідження розсіяного склерозу

1.3.1. Варіанти гена MTHFR (rs1801133) при розсіяному склерозі

Фолатний цикл – це метаболічний шлях, який бере участь у життєвоважливих функціях організму, таких як синтез нуклеїнових кислот, транспортні реакції, метилювання біомолекул, необхідних для синтезу

дезоксирибонуклеїної кислоти (ДНК), рибонуклеїної кислоти (РНК) та білків, а також відповідає за перетворення гомоцистеїну в метіонін [63, 78, 176, 227, 327]. Вказані метаболічні шляхи генерують метильні групи для кількох важливих процесів, таких як синтез ДНК, утворення антиоксидантів та гомеостаз амінокислот [34, 100, 266]. Крім того, метильні групи беруть участь у метилювальних реакціях епігенетичного регулювання, тим самим впливаючи на експресію генів та синтез білків [92, 105, 331].

Метилювання ДНК відіграє важливу роль у нормальному регулюванні генів. Цей процес включає додавання метильних груп до цитозинових нуклеотидів і здійснюється за участю ДНК-метилтрансфераз [27, 49, 72]. Він функціонує як механізм регуляції транскрипції генів, запобігаючи зв'язуванню транскрипційних факторів або сприяючи зв'язуванню метилзв'язувальних білків, тим самим інгібуючи або зменшуючи експресію генів [369]. Метильна група, необхідна для метилювання, може бути передана циклом гомоцистеїну через метаболізм метіоніну. Таким чином, метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR) є ключовим ферментом метаболізму фолієвої кислоти, який існує на перетині двох критичних шляхів, що регулюють обмін вуглецю, синтез нуклеотидів та синтез універсального донора метилу – S-аденозилметіоніну [5, 76, 129, 247].

MTHFR відповідає за перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату (5,10-МТГФ) у 5-метилтетрагідрофолат 5-МТГФ [327], циркулюючу форму фолату, яка використовується у реметилюванні гомоцистеїну в метіонін [130, 246].

Субодиниця 1 фактора реплікації С (RFC1) – це трансмембранний білок, відповідальний за внутрішньоклітинний транспорт 5-МТГФ, включаючи його у кілька функцій метаболічного шляху вуглецю [50, 272].

Цикли фолату та метіоніну пов'язані через фермент метіонінсинтазу (MS), який каталізує перетворення гомоцистеїну в метіонін за участю 5-метилентетрагідрофолату (5-МТГФ) та вітаміну В12 [129]. Тому генетичні варіанти та дефіцит вітамінів групи В можуть впливати на фолатний цикл, призводячи до накопичення гомоцистеїну у плазмі крові [402], викликаючи нейротоксичність [395], яка згідно багатьох досліджень, часто пов'язана з

розвитком різних неврологічних захворювань [23, 191, 227, 316]. Доведено, що збільшення рівня гомоцистеїну у крові пов'язане з чутливістю нейронів до оксидативного стресу, що сприяє їх апоптозу та збільшує гіперчутливість останніх до цитотоксичності [198].

Гомоцистеїн може викликати нейротоксичність через окислення сульфгідрильних груп, що призводить до утворення реактивних форм кисню (ROS) [61, 82] та перестимуляції рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) [235]. Підвищені рівні гомоцистеїну сприяють зменшенню рівня антиоксидантних ферментів [401], а високі рівні ROS можуть призвести до підвищення втрат моторних нейронів. Це, в свою чергу, призводить до пошкодження нейронів через надмірний потік йонів кальцію [258], сприяє накопиченню кальцію в цитозолі, дисфункції мітохондрій, активації апоптотичних механізмів та збільшенню ушкоджень, спричинених стимулюючими нейротрансмітерами, такими як глутамат [395]. Окрім того, високі рівні ROS синергічно пошкоджують пресинаптичний компартмент нервово-м'язового з'єднання, що може призводити до порушень його функціонування [61].

Ген MTHFR є поліморфним, він розташований на короткому плечі хромосоми 1 (1p36.3) та кодує димерні білки [147]. Основний продукт гена MTHFR – це білок масою 77 кДа, з другою ізоформою масою 70 кДа [247]. Mudd S. та співавтори, були першими хто дослідив участь MTHFR у розвитку запальних захворювань після ідентифікації хворого з гомоцистинурією внаслідок тяжкого дефіциту MTHFR [323]. На даний час описано дві поширені незмінювані мутації цього гену: C677T (A222V; rs1801133) та A1298C (E429A; rs1801131), які можуть змінювати активність MTHFR, що призводить до зменшення ферментативної активності [220, 238, 326] та підвищення рівнів гомоцистеїну в плазмі крові [384, 441, 456].

Характеристиками дисфункції ферменту MTHFR є підвищені рівні гомоцистеїну в плазмі крові, які часто слугують першим індикатором вказаного розладу, збільшення концентрації S-аденозилгомоцистеїну та цистатіоніну, а також зменшення рівнів метіоніну та S-аденозилметіоніну [130, 245]. Ці

дисбаланси, пов'язані з порушенням метаболізму метіоніну, можуть в подальшому впливати на метилювання ДНК та експресію генів. Тяжкий дефіцит MTHFR є рідкісними, але найчастіше виникають вроджені порушення обміну фолієвої кислоти [216, 246].

Найбільш поширеною причиною підвищення рівня гомоцистеїну вважається поява різних варіантів C677T MTHFR (rs 1801133). При цих варіантах цитозин замінюється на тимін на позиції 677, що призводить до зміни амінокислот з аланіну на валін [131, 146, 147]. Мутація C677T, порушує термостабільність, що призводить до дисфункції ферменту [384], перетворюючи його у термолабільний, оскільки активність ферменту знижується при температурах вище 37°C [215]. Xuan C. та співавтори виявили, що поява варіантів гена C677T асоціюється із 50% зниженням активності ферменту MTHFR, а також із збільшенням концентрації гомоцистеїну та зниженням концентрації фолієвої кислоти у плазмі крові [464].

Ще один часто досліджувальний варіант стосується гену MTHFR на позиції 1298 і включає заміну аденіну на цитозин, що призводить до зміни амінокислоти з глутаміну на аланін [250]. Ця мутація також призводить до зменшення активності ферменту, хоча не у тій самій мірі, що мутація C677T [55].

Обидва вищезгадані поліморфізми MTHFR описані у літературі на предмет асоціацій із вродженими вадами розвитку нервової трубки [441] та серцево-судинним захворюваннями [131, 280]. Також, декілька досліджень були присвячені вивченню взаємозв'язку між вказаними генетичними варіантами та РС [213, 228, 307, 423, 426].

Щодо зв'язку між варіантами гену C677T MTHFR та запаленням, то Dedoussis G. та співавтори дослідили асоціацію між генотипом ТТ та збільшенням рівня маркерів запалення [96]. Дослідження вивчало асоціацію між запальними маркерами та генотипом MTHFR C677T у 574 хворих із Греції і виявило, що 11% суб'єктів мали ТТ генотип, 48% – гетерозиготний генотип (СТ генотип), а 41% – гомозиготний нормальний генотип (СС генотип). Запальні маркери, зокрема, С-реактивний протеїн (CRP), кількість лейкоцитів та рівень

амілоїду-А виявилися підвищеними у суб'єктів з генотипом ТТ порівняно з особами з генотипами СС і СТ [245]. Також описано, що дефіцит MTHFR знижував рівні SAM та бетаїну та підвищував рівні S-аденозилгомоцистеїну (SAH), що призводило до зниження потенціалу метилювання та зміни рівня медіаторів запалення [245].

У дослідженнях Khalighi K. та співавторів вивчалася можлива роль різних варіантів гену MTHFR при системному запаленні у когорті з 292 хворих за допомогою двох показників системного запалення, а саме співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) та тромбоцитів до лімфоцитів (PLR) [220]. Було виявлено, що варіант A1298C мав протилежні ефекти порівняно з варіантом C677T. Так, хворі з варіантом C677T мали більший рівень NLR, тоді як ті, у кого був варіант A1298C, мали менше NLR та PLR [120, 220]. Ці дослідження надають переконливі докази зв'язку між системним запаленням та варіантами гену MTHFR.

У літературі також описані варіації рівнів гомоцистеїну та вітаміну В12 у сироватці крові хворих на РС. Так, повідомлялося, що у хворих на РС рівні вітаміну В12 були низькими, а рівні гомоцистеїну- високими [106, 176, 301, 336, 358, 486]. Pereira A. та співавтори виявили, що рівень гомоцистеїну в плазмі крові підвищувався у хворих з генотипом ТТ порівняно з генотипом СС (16,2 проти 8,2 мкмоль/л), тоді як низькі рівні вітаміну В12 спостерігалися у хворих з генотипом ТТ порівняно з генотипом СС (196 проти 301 пмоль/л) [357]. Окрім цього, дефіцит фолату сприяє виснаженню тимідину, що збільшує включення урацилу в ДНК та призводить до його нестабільності [296].

Фермент метіонін синтаза (MTR) використовує вітамін В12 як кофактор для своїх реакцій. Дефіцит цього вітаміну може впливати на його ензиматичну активність та сприяти демієлінізації нейронів у ЦНС [225, 229, 232, 301]. Поява варіанту A2756G у гені MTR пов'язана зі структурними змінами у ферменті, що впливають на стабільність вторинної структури MTR та його ензиматичну функцію. Ці зміни сприяють внутрішньому гомеостатичному дисбалансу сполук

з циклу фолієвої кислоти, таких як фолієва кислота, гомоцистеїн та метіонін [267].

Ще одним із варіантів поліморфізму, пов'язаним зі збільшенням рівнів гомоцистеїну, є SNP A80G у гені SLC19A1. Цей варіант порушення може впливати на внутрішньоклітинний транспорт фолієвої кислоти в організмі і, відповідно, також впливати на рівні фолієвої кислоти в ЦНС. Рівні фолієвої кислоти обернено корелюють із рівнями гомоцистеїну, тому через низький вміст циркулюючої фолієвої кислоти рівні гомоцистеїну можуть підвищуватися. Таким чином, це може сприяти накопиченню гомоцистеїну та виникненню нейротоксичних ефектів [50, 141, 146].

Підвищення рівня гомоцистеїну при нейродегенеративних захворюваннях таких як РС [48, 73, 411, 428, 447], боковий аміотрофічний склероз (БАС) [488, 489], хвороби Паркінсона [370] та Альцгеймера [332], головним чином, пов'язано із низькою ензиматичною активністю MTHFR [59]. Зменшення активності MTHFR також пов'язане з низьким рівнем SAM, який є необхідним для ремієлінізації в ЦНС. Ремієлінізація є важливим захисним механізмом для хворих на РС, оскільки демієлінізація є патологічною характеристикою цього захворювання. Таким чином, нейротоксичність, викликана гіпергомоцистеїнемією, може збільшуватися, а можливості ремієлінізації нейронів зменшуватися [139, 322].

Розвиток нейродегенеративних захворюваннь також може бути пов'язаний із різними варіантами генів C677T, A1298C, A80G та A2756G. Cheng D.M. та співавтори [73] дослідили зв'язок однонуклеотидного поліморфізму (SNP) C677T у гені MTHFR серед хворих із когнітивними порушеннями через підвищені рівні середньої концентрації гомоцистеїну (tHcy) та описали присутність вищої частоти генотипів CT і TT у осіб із гіпергомоцистеїнемією у популяції північного Китаю. Almaguer-Mederos L.E. та співавтори [15] пов'язали SNP A1298C у гені MTHFR із сакадованими рухами (сакадована латентність) у кубинських хворих із спіноцеребелярною атаксією типу 2. Bi X.N. та співавтори [50] дослідили кореляційний зв'язок між SNP A80G у гені SLC19A1 та схильністю до хвороби

Альцгеймера. Fong C.S. та співавтори [127] виявили значущу асоціацію між схильністю до паркінсонізму та адитивним ефектом SNP C1783T у гені метіонінсинтазредуктази MTRR та A2756G у гені MTR у осіб китайського походження на Тайвані.

SNP A2576G у гені MTR та A80G у гені SLC19A1 були мало вивчені як при РС, так і при БАС. На даний момент єдиним дослідженням, у якому вивчався взаємозв'язок між варіантами гену A2756G та РС, є робота Cakina S. та співавторів [63]. Однак, в ході проведення цього дослідження, не було виявлено достовірних асоціацій.

Відомо, що розвиток РС характеризується також розвитком нейрозапалення. Дослідження Alatab S. та співавторів [9] продемонструвало, що хворі на РС і генотипом ТТ для SNP C677T у гені MTHFR мали підвищені рівні прозапальних біомаркерів, таких як фактор некрозу пухлин-α (TNF-α), високочутливий С-реактивний протеїн (hs-CRP) та інтерлейкін 1 β (IL-1 β), порівняно із генотипами СС або СТ. Цей результат може відображати ще не до кінця вивчений механізм, який пов'язує шляхи MTHFR з високим рівнем вказаних цитокінів. Додатково, ці прозапальні біомаркери можуть бути активовані через накопичення гомоцистеїну, який недостатньо метаболізується через неефективність білка, що кодується варіантами гена MTHFR. При цьому, SNP може модифікувати функцію ферменту MTHFR, спричиняючи гіпергомоцистеїнемію, яка може відігравати важливу роль у посиленні запалення за рахунок виділення таких прозапальних біомаркерів, як інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор росту ендотелію судин А (VEGF-A) [268, 362]. Крім того, гіпергомоцистеїнемія може активувати нуклеарний фактор каппа-В (NF-KB) та викликати транскрипцію цитокінів [30, 363].

У геном-асоційованих дослідженнях (GWAS), проведених Andlauer T.F. та співавторами [21], було ідентифіковано кілька локусів схильності до РС, серед яких ген серингідрометилтрансфераза 1 (SHMT1). Останній кодує метилтрансферазу, важливу для метилювання ДНК та перенесення метильної групи в межах циклу вуглецю.

Роль варіантів C677T та A1298C в гені MTHFR у схильності до РС на даний час залишається не до кінця зрозумілою. Дослідження Alatab S. та співавторів [9], Cevik B. та співавторів [69], Naghibalhossaini F. та співавторів [326] і Cakina S. та співавторів [63] виявили асоціацію генотипу TT для SNP C677T з ризиком розвитку РС.

Дослідження Naghibalhossaini F. та співавторів [326] продемонструвало стійку асоціацію між генотипами CT та TT та ризиком розвитку РС. Генотип CT збільшував схильність до захворювання в 2,9 разів (95% CI = 1,88–4,49; p=0,00), тоді як генотип TT збільшив ризик розвитку РС в 6,23 рази (95% CI= 3,08–12,59; p=0,00). З іншого боку, дослідження Tajouri L. та співавторів [426], Klotz L. та співавторів [228] і Mrissa F.N. та співавторів [322] не виявили значущої асоціації між поліморфізмом генотипів TT та CT і ризиком розвитку захворювання.

Щодо SNP A1298C, то дослідження проведені Klotz L. [228] та співавторами, Mrissa F.N. та співавторами [322], Naghibalhossaini F. та співавторами [326] і Cakina S. та співавторами [63] виявили асоціацію між різними генетичними варіантами та ризиком розвитку РС. Naghibalhossaini F. та співавтори довели [326], що генотип CT збільшує схильність до РС у 2,14 разів (95% CI = 1,37–3,34; p=0,001). Однак Szvetko A.L. та співавтори [423] не виявили асоціації між цим поліморфізмом та ризиком розвитку захворювання.

Асоціація між варіантами гена A80G та ризик розвитку РС був описаний Ineichen та співавторами [176]. Вони виявили збільшений ризик для алелі G та раннього розвитку РС (p=0,030).

Незважаючи на те, що вищезгадані дослідження показують значущу асоціацію між SNP у генах MTHFR, MTR, SLC19A1 та нейродегенеративними захворюваннями, зв'язок між дисрегуляцією сполук циклу фолієвої кислоти, таких як фолієва кислота та гомоцистеїн у хворих на РС залишається не до кінця дослідженим. Окрім того, такі фактори як методологія статистичного аналізу, етнічність, дизайн досліджень, об'єми вибірок та методи генотипування можуть впливати на результати вивчення цих генетичних асоціацій. Відсутність визначеності в етіологічних механізмах захворювання також ускладнює

визначення інших факторів, які можуть змінювати результати та/або схильність до РС, що обумовлює актуальність проведених нами досліджень.

1.3.2. Дослідження варіантів гена RFC (rs1051266) при розсіяному склерозі

Ген RFC1 (субодиниця 1 фактора реплікації С) кодує велику субодиницю фактора реплікації С, допоміжного білка ДНК-полімерази, що складається з п’яти субодиниць. Комплекс RFC виконує функцію ДНК-залежної АТФази, що каталізує відкриття білка-кліпси ДНК – проліферуючого клітинного ядерного антигену (PCNA), дозволяючи йому обвивати ДНК та діяти як каркас для залучення ДНК полімераз та інших білків, що беруть участь у реплікації та репарації ДНК [8, 64, 237, 475]. RFC1 асоціюється з різними шляхами реагування на ушкодження ДНК, включаючи виявлення ушкоджень ДНК, залучення механізмів ремонту ДНК, ексцизію основ і нуклеотидів, виправлення помилок, а також сприяння виживанню клітин [158, 346, 356]. Встановлено, що патогенні варіанти в кількох генах, які беруть участь у шляхах репарації ДНК, зокрема тирозил-ДНК фосфодіестерази 1, полінуклеотидної кінази 39-фосфатази, X-репараційного крос-комплементуючого 1, апратаксину, мутованій атаксії телангіектазії, гомологу А мейотичної рекомбінації 11 та PCNA, призводять до розвитку мозочкової атаксії (МА) [166, 297, 399, 470]. Це свідчить про те, що мозочок є особливо вразливим до ушкоджень ДНК [297].

У літературі описано біалельну експансію повторів AAGGG в інтроні 2 гена RFC1, яка була ідентифікована як причина розвитку синдромів МА з нейропатією та вестибулярною арефлексією (CANVAS), а також інших фенотипів пізньої МА [85, 372]. Дана патогенна експансія відрізняється як повторюваним фрагметом, так і розміром від референтного алелю AAAAG. Оцінки частоти носіїв патогенної експансії AAGGG коливаються в межах від 0,7% до 6,5% у різних контрольних популяціях [85, 421]. Вважається, що точна оцінка частоти носіїв серед певних популяцій стане доступною після застосування

біоінформатичних інструментів, таких як Genome Aggregation Database [36]. Різні дослідження виявили біалельні експансії RFC1 у клінічних когортах із атаксією, які варіюють від 1% до майже 30% серед уражених осіб [237]. Стратифікація даних когорт свідчить про високу діагностичну цінність у випадках, що відповідають клінічним критеріям CANVAS, змінну цінність для фенотипів, які мають один або більше проявів МА і соматосенсорних порушень або двосторонньої вестибулопатії, а також низьку цінність для осіб з ізольованою МА. Узагальнити внесок гену RFC1 у захворювання залишається складним через варіабельність у критеріях включення до когортних досліджень, проте результати до сьогодні чітко демонструють, що розширення RFC1 можуть бути найбільш поширеною генетичною причиною МА і, ймовірно, недостатньо діагностовані. Поточна молекулярна діагностика розширення RFC1 вимагає ПЛР-тестування для фланкуючої послідовності та повторно-примірної ПЛР з використанням специфічних мотивних праймерів. Ці аналізи зазвичай проводяться в дослідницьких умовах, з обмеженими можливостями для діагностичного тестування [302]. Крім того, у когорті з 100 білих осіб з генетично підтвердженими біалеїчними розширеннями RFC1 частота новоутворень не була підвищена у порівнянні з 100 випадковими особами, що відповідали за віком і статтю та мали атаксію, що суперечить очікуванням у разі порушення функції RFC1 через гомозиготне розширення повтору [86].

Хоча патомеханізми розширень у гені RFC1 залишаються невідомими, добре встановлено, що в атаксії відбувається втрата нейронів. Поточні знання про нейропатологію розширення RFC1 є обмеженими і здебільшого ґрунтуються на посмертних дослідженнях п’яти осіб з клінічним діагнозом CANVAS та підтвердженими біалеїчними розширеннями AAGGG. Посмертне гістопатологічне дослідження мозкової тканини цих осіб виявило значну втрату клітин Пуркіньє [425]. Водночас, фібробласти з біалеїчними розширеннями RFC1 не демонструють ознак порушеної відповіді на ушкодження ДНК [85].

З моменту відкриття розширень у гені RFC1 виник значний інтерес до вивчення можливого спектру асоційованих з даним геном захворювань, окрім CANVAS [89, 425].

Протягом останніх років в літературі описано декілька механізмів патогенезу розширення повторів, включаючи втрату функції або набуття нової функції, секвестрацію РНК-зв'язуючих білків, а також повторно асоційовану трансляцію, не пов'язану з AUG (RAN). RAN-трансляція – це процес, при якому синтез білка ініціюється в місці розширення повтору за відсутності стартового кодону AUG. Ці RAN-пептиди можуть накопичуватися і формувати токсичні агрегати [274]. На відміну від інших рецесивних розладів, пов'язаних з розширенням повторів, таких як атаксія Фрідрейха, розширення RFC1, схоже не має ефекту втрати функції [137]. Як у периферичних тканинах, так і в посмертних зразках мозку не було виявлено зменшення рівнів мРНК або білка RFC1 [85]. При інших захворюваннях, таких як боковий аміотрофічний склероз.та фронтотемпоральна деменція, пов'язана з C9orf72, спостерігаються зміни в сплайсингу РНК, що призводять до утримання інтронів і накопичення RAN-білків та РНК-фокусів. Ці зміни, порушуючи нормальні внутрішньоклітинні шляхи та функції, впливають на подальші патогенетичні механізми [274, 422]. На сьогодні не виявлено аномального сплайсингу або утримання інтронів у осіб з біалеїчними розширеннями RFC1, хоча у лімфобластах та матеріалах біопсій м’язів, отриманих від хворих, було зафіксовано незначне збільшення утримання інтрону 2 у пре-мРНК. Хоча це може свідчити, що аномальна обробка пре-мРНК може відігравати роль у патогенетичних механізмах розширень RFC1, проте ці дослідження проводились на невеликій вибірці (n = 2 і 7 відповідно), тому для підтвердження цих даних потрібні додаткові дослідження з більшими об’ємами вибірок [85]. Водночас залишається відкритим питання щодо ключового механізму токсичності розширень RFC1 та їхнього внеску у нейродегенеративні процеси. Подальші дослідження, спрямовані на вивчення молекулярних і клітинних ефектів цих

розширень, є необхідними для кращого розуміння патогенезу та пошуку потенційних терапевтичних підходів.

1.3.3. Міжгенна взаємодія при розсіяному склерозі

Генетичні аспекти РС включають наявність різноманітних генів, які мають значний вплив на функціонування імунної системи [450]. Ця взаємодія між генами і імунною системою грає критичну роль у розвитку та схильності до РС [172, 449]. Деякі спільні генетичні варіанти, що асоціюються з імунними процесами, можуть значно підвищувати ризик виникнення цього захворювання [27, 303, 466].

Згідно з сучасними дослідженнями, сприятливі генетичні фактори, зокрема антигени лейкоцитів людини (HLA) в області класу II, такі як алелі HLA-DRB11501 та DQB10602, значно пов'язані з РС [113, 450]. З іншого боку, антиген HLA класу I, зокрема HLA-A*02:01, має захисний ефект щодо цього захворювання [188]. Додатково, екзогенні фактори, такі як інфікування вірусом Епштейна–Барра (EBV) [45, 444], куріння [474], дефіцит вітаміну D [62, 114, 175, 311, 315, 396, 474, 487], порушення мікробіоти кишківника [138] та тривале застосування оральних контрацептивів [49], викликають епігенетичні зміни, пов'язані з ризиком виникнення РС. Незважаючи на значний прогрес у дослідженні етіологічних чинників РС, фактори, що впливають на розвиток та перебіг цього захворювання, залишаються предметом подальших досліджень.

Вивчення генетичних факторів, пов'язаних з РС, підтверджує важливість гену HLA класу II як основного алелю схильності до цього захворювання [482]. Недавні дослідження GWAS ідентифікували понад 200 одиночних нуклеотидних варіантів (SNP) поза HLA, а також принаймні один захисний алель HLA [74]. Багато з цих SNP знаходяться поруч з генами, що регулюють адаптивний або вроджений імунітет, що підкріплює ідею, що РС в першу чергу є наслідком порушень імунного гомеостазу. Всі виявлені до цього часу SNP є звичайними варіантами генів. Приблизно 20% ризику успадкування пов'язано з цими

звичайними генетичними варіантами, але також описані низька частота і рідкісні варіації у кодуючих областях як генетичні чинники ризику для розвитку РС [179, 242].

У літературі описано декілька алелей класу II та I HLA, які сприяють схильності до розвитку РС , проте основним з них є гаплотип HLA-DRB15:01, що збільшує ймовірність розвитку цього захворювання приблизно втричі [187, 352]. Цей варіант гену підтверджений у 25–30% населення північної Європи та США. Причини цієї асоціації залишаються невідомими, однак припускають, що локус зв'язування DRB15:01 може сприяти оптимальній презентації аутоантигенів, пов'язаних із центральною нервовою системою, що активує Т-клітини для атаки на ЦНС. У хворих із HLA-DR15 може також спостерігатися підвищена аутореплікація Т-лімфоцитів типу Th1 за участю В-клітин, що залежить від HLA-DR15 [201, 240]. Важливо зазначити, що ген DRB15:01 піддається епігенетичному регулюванню, що призводить до підвищення експресії та презентації антигену [239, 433]. Другий за значимістю генетичний варіант, пов'язаний із розвитком РС – це алель HLA-A02, який має захисний ефект із відносно низькою ймовірністю захворювання. Припускають, що зв'язок HLA-A*02:01 з білком, який експресується в багатьох клітинах (фосфодіестераза 1 гліцерофосфатидилхоліну), може спричиняти крос-стимуляцію Т-клітинних рецепторів, що призводить до підвищеної активності CD8+ клітин [270, 385]. Для решти генетичних локусів, які не відносяться до HLA і пов'язані з ризиком РС [179, 182], магнітуда асоціації значно менша (наприклад, коефіцієнти шансів до 1.3), ніж для HLA. Більшість однонуклеотидних варіантів розташовані поза екзомами, що вказує на те, що вони або сусідні поліморфізми впливають на регуляцію експресії генів, а не на функцію продукту гена [409]. До цього часу лише невелика кількість не-HLA впливів на РС була функціонально розшифрована : генетично визначене збільшення рівнів розчинних рецепторів фактору некрозу пухлин (TNF), які блокують захисну дію TNF [150]; генетичний варіант, що призводить до вищого зв'язування з інтерлейкіном 22 (IL22) і може нейтралізувати захисний ефект IL22 [242] та екзомічна варіація тирозинкінази 2,

яка зменшує протизапальний вплив [99]. Багато генетичних варіантів є однаковими для декількох аутоімунних захворювань, що вказує на наявність спільних механізмів патогенезу [37, 87, 170].

Генетичні дослідження підтверджують переважне значення адаптивного імунітету у патогенезі РС [179]. Активація мікроглії, що може відбуватися як результат хронічного запалення, ймовірно, сприяє нейротоксичним змінам, таким як утворення реактивних форм кисню та азоту, що призводять до пошкодження нейронів та нейродегенерації [84, 111]. Запальний процес супроводжується нейродегенерацією на різних етапах розвитку РС, причому на ранніх стадіях переважає запальний процес, а з прогресуванням захворювання спостерігається збільшення нейродегенерації [432]. Чинники ризику в дебюті РС можуть відрізнятися від тих, що впливають на прогресування захворювання. Хоча проведено значну кількість досліджень щодо факторів ризику початку РС, менше уваги приділялося чинникам, що впливають на прогресування захворювання. Це частково пов'язано з відсутністю великих довготривалих когортних досліджень за участі хворих на РС, що надають перспективні дані щодо цих чинників ризику. Крім того, тривалість впливу чинника ризику та застосування лікування, спрямованого на зміну перебігу захворювання, також можуть значно ускладнювати такі дослідження.

Важливу роль у розумінні генетичного внеску у розвиток РС відіграли дослідження проведені серед близнюків [394]. Виявлено, що монозиготні близнюки мають значно вищий рівень клінічної конкордантності (25%–30%), ніж дизиготні (3%–7%) близнюки [81, 107]. Ця різниця може пояснити низьку ймовірність прояву конкретного генотипу при РС. Згідно дослідження родинного анамнезу хворих на РС, у 15%–20% випадків зазначається сімейна спрямованість захворювання, що є значно вищою, ніж у загальній популяції [81]. Ризик розвитку РС у родичів першої лінії оцінюється на 3% (4% для братів та сестер, 2% для батьків, 2% для дітей), що втричі перевищує ризик для родичів другого та третього ступенів (1%) і в 10–30 разів перевищує ризик у загальній популяції (0,1%–0,3%) [81, 394]. Ризик розвитку РС визначено високим, якщо обидвоє з

батьків мають РС, а ризик для дітей від напівбратів/сестер менший, ніж для повних братів і сестер. Тим часом, ризик для дітей від напівбратів/сестер хворих на РС та для осіб, усиновлених сім'ями із РС, аналогічний ризику в загальній популяції. Таким чином, сімейний ризик РС збільшується пропорційно обсягу генетичного спільного родича з хворим членом сім'ї, але не лінійно. Дані метааналізу проведеного на понад 500 хворих повідомляють про ризик рецидиву для монозиготних близнюків 18,2% та 2,7% для братів і сестер, і відносний ризик для братів і сестер (λs) - 16,8 [337].

Останнім часом дослідження на основі великих національних реєстрів дозволили більш точно оцінити ризик успадкування РС. Велике італійське дослідження на 50 мільйонів осіб вивчало 216 пар близнюків і розрахувало оцінку успадкованості 0,48 (довірчий інтервал 95% [CI], 0,06–0,86), в той час як внесок середовища складав 0,29 (95% CI, 0–0,60) для спільних та 0,23 (95% CI, 0,12–0,39) для унікальних (індивідуально-специфічних) екологічних факторів [378]. Дослідження національного реєстру приблизно 15 мільйонів осіб у Швеції повідомило про 28396 зареєстрованих хворих на РС [458]. Дослідники оцінили ризик рецидиву для братів і сестер (λs = 7,1; 95% CI, 6,42–7,86) і повідомили про оцінку успадкованості 0,64 (95% CI, 0,28–0,77) на основі 348 близнюків-пробандів із РС. Цю оцінку було уточнено інформацією про братів і сестер, із ризиком успадкування 0,64 (95% CI, 0,36–0,76). Цікаво, що під час дослідження не було описано жодного спільного екзогенного компонента (0,01 з 05% CI, 0–0,18; компонент, що специфічний для особи, був 0,35 з 95% CI, 0,24–0,51). Незважаючи на національний рівень цих досліджень та великий обсяг вибірки, очевидно, що дослідження успадкованості на основі близнюкових досліджень не позбавлені методологічних обмежень, а широкий інтервал надійності свідчить про відсутність можливості уточнення оцінок успадкованості навіть на національному рівні [162]. У дослідженні понад 7000 осіб із РС було показано, що успадкування РС не пов'язане із розвитком інвалідності [134, 135]. Інші, менші дослідження повідомляли про асоціації кількох генетичних варіантів і прогресію інвалідності, але ці результати ще не були підтверджені більшими

дослідженнями [347, 396, 443, 484]. Зокрема, жодне дослідження не змогло систематично виявити значущої різниці у генетичному навантаженні чи варіантах між рецидивуючою та прогресуючою формами РС [188, 416]. Деякі варіанти схильності пов'язані із загостренням або розташуванням та тяжкістю уражень на магнітно-резонансній томографії (МРТ) [145, 146, 214, 319].

Одним із найчастіше виявлених генетичних факторів пов'язаних із раннім віком початку та, можливо, більш вираженою атрофією сірої речовини є генотип HLA-DRB1*15:01 [193]. Варіанти схильності до розвитку РС у гені Abelson Helper Integration site 1 (AHI1) пов'язані із описаною вищою частотою загострень у двох відокремлених когортах (однієї дітей та іншої дорослих) з подібним розміром ефекту [149]. Під час генетичного дослідження алелей, пов'язаних із частотою загострення, ген LRP2 був пов'язаний з дворазовим збільшенням ризику загострення у трьох незалежних групах хворих на РС, включаючи дорослих та дітей [483]. LRP2 розташований на поверхні клітин нейронів і олігодендроцитів може зв'язуватися з йоном кальцію [65, 484]. Також описано генетичні фактори у шляху вітаміну D пов'язані як із рівнем вітаміну D, так і з частотою загострень РС [88, 253, 254].

Описана відсутність повторюваних генетичних асоціацій [189, 190], незважаючи на велику кількість проведених досліджень, підкреслює основну проблему генетичної моделі, що прийнята у дослідженні генетики поширених захворювань. Наукова спільнота успішно виявила причинні варіанти декількох рідкісних захворювань, використовуючи сімейні дизайни, проте цей успіх не був очевидним у випадку поширених захворювань, навіть при проведенні більш масштабних досліджень [393]. У випадку РС дослідження не виявили жодних значущих генетичних асоціацій [155, 308, 460]. Стало очевидним, що спільні захворювання з успадкованим компонентом мають різну генетичну архітектуру порівняно з мендельсонівськими захворюваннями. Для вирішення цієї проблеми була запропонована теорія «спільне захворювання – спільний варіант» (CDCV) [375]. CDCV стверджує, що спільні захворювання у популяції викликані кількома невеликими загальними генетичними варіаціями, тобто з високою частотою алелі

в популяції. У випадку РС це означає, що може існувати сотні загальних варіантів, кожен з яких матиме невеликий ефект на виникнення хвороби. Докази, зібрані з родинних досліджень за допомогою вивчення сегрегації, також вказували на те, що у РС є один локус з помірним ефектом (HLA-DRB1*15:01) і багато локусів з малими ефектами. Вивчення сотень тисяч генетичних варіантів призводило до збільшення кількості помилково позитивних результатів при використанні номінального рівня статистичної значущості ($p < 0,05$) [337]. Для дослідження гіпотези CDCV наприкінці 2000-х років було впроваджено новий дизайн дослідження, який дозволив вивчення геному – GWAS. Таким чином, було введено концепцію глобальних рівнів значущості, при цьому p-значення 5×10^{-8} стало найбільш широко використовуваним порогом. Перше GWAS дослідження серед осіб із РС було опубліковано у 2007 році та виконано Консорціумом генетики РС (IMSGC) на 931 сімейних тріо та реплікаційних когортах із 2322 об'єктами із РС та 2987 контрольними особами [185]. Це GWAS визначило першу у своєму роді асоціацію на рівні геному при РС поза ділянкою головного комплексу гістосумісності (MHC) – rs12722489, яка розташована в першому інтроні IL2RA (відношення ймовірностей [OR] = 1,25, значення $p = 2,96 \times 10{-}8$). Ген IL2RA кодує α-ланцюг рецептора інтерлейкіну-2 (IL-2), який відіграє роль у декількох імунорегульованих шляхах [242]. IL2RA є мішенню для препарату даклізумаб, який застосовується при лікуванні РС [51]. У наступні роки результати, одержані при проведенні інших GWAS збільшили кількість варіантів, асоційованих із РС, до понад 40 [21, 28, 29, 40, 80, 94, 115, 178, 186, 197, 286, 290, 333, 353, 392, 457]. Паралельно із досягненнями у генетичних дослідженнях РС, було виявлено багато варіантів на всій довжині геному і для кількох інших аутоімунних захворювань [208, 417, 436]. Було встановлено, що деякі з них є спільними для кількох аутоімунних захворювань. Наприклад, локус гена TAGAP пов'язаний з схильністю до РС; той же напрямок ефекту присутній у цукровому діабеті 1-го типу та ревматоїдному артриті, а протилежний ефект спостерігається при целіакії [115, 353, 354]. Дана плейотропна природа генетичних варіантів була використана при створенні імуночіпу, який мав на меті

деталізоване картографування 186 геномних регіонів, пов'язаних щонайменше із одним аутоімунним захворюванням [351]. Імуночіпування дозволило провести аналіз кількох аутоімунних захворювань на великій вибірці [116, 183, 208, 260, 294, 436]

Декілька більших досліджень включали метааналізи з використанням різних генетичних масивів [94, 115, 353]. Метааналізи GWAS стали можливими завдяки досягненням у галузях популяційної та статистичної генетики, що дозволило дослідити гаплотипічну структуру опорних популяцій [177], а також за рахунок розвитку статистичних алгоритмів та програм, досліджувати SNP в GWAS [277].

Аналогічно складну структуру генів HLA було зафіксовано за допомогою створення опорних панелей, які включають SNP, алелі HLA та відповідні амінокислоти [204]. Це, в свою чергу, дозволило провести глибоке дослідження області MHC при РС [354]. Зокрема, проведено більш детальне вивчення HLA-DRB115:01-HLA-DQA106:02, яке довело, що HLA-DRB1*15:01 є основним алелем у цих популяціях європейського походження. Також було доведено, що HLA-DRB1 має кілька незалежних асоціацій із РС (*03:01, *13:03, *04:04, *04:01 і *14:01), з чотирма змінами амінокислот (позиції 71, 74, 57 і 86), які охоплюють більшість з них [352]. Усі ці позиції амінокислот розташовані у петид-зв'язувальному жолобі молекули HLA-DR, тим самим впливаючи на зв'язування та визнання антигенів. Менші дослідження вказували на наявність взаємодій HLA [255], а більші генетичні дослідження підтвердили їх наявність на рівнях геному [318]. Функція цих взаємодій залишається ще не до кінця дослідженою; проте припускається, що в її основі лежить більш розгалужений механізм, оскільки було зафіксовано взаємодії з MHC та областями поза MHC [133].

Найбільше генетичне дослідження РС, яке було проведено на даний час, проаналізувало 47351 випадок РС та 6884 здорових осіб, і виявило 233 геномні локуси, пов'язані з схильністю до РС [354]. Двісті з цих локусів розташовані в аутосомному не-MHC геномі і пояснюють приблизно 20% генетики РС. У цьому дослідженні вперше ідентифіковано варіант хромосоми X, пов’язаний із РС.

Виявлений варіант, rs2807267, розташований у специфічній для Т-клітин області вершинного енхансера та перебуває під впливом псевдогена малої ядерної РНК U6 320 (RNU6-320P). RNU6-320P є компонентом малої ядерної рибонуклеопротеїну (snRNP) U6, що входить до складу сплайсосоми та забезпечує сплайсинг інтронів з попередньої матричної РНК (пре-мРНК) [128].

Асоційований варіант rs2807267 локалізований у ділянці верхнього енхансера, специфічного для Т-клітин, і розташований у безпосередній близькості до псевдогена малої ядерної РНК U6 320 (RNU6-320P). RNU6-320P є похідним компонента малої ядерної рибонуклеопротеїнової (snRNP) частки U6, яка входить до складу сплайсосоми та відіграє ключову роль у процесі сплайсингу інтронів із попередньо-месенджерної РНК (пре-мРНК) [128].

Виявлення генетичних асоціацій, пов'язаних зі схильністю до захворювання, є лише першим кроком у дослідженні генетики РС. Для глибшого розуміння механізмів виникнення цього захворювання необхідно ідентифікувати причинні гени та вивчити їхні функціональні наслідки. На жаль, на сьогоднішній день просування у картографуванні причинних генів є складним та тривалим процесом. Абсолютна більшість асоційованих із РС варіантів припадає на інтронні або інтрагенні регіони [158, 354]. Лише нещодавно було доведено, що ця частина геному відіграє роль у регуляторних механізмах [112, 162]. Декілька з варіантів ризику для РС знаходяться в ділянках, які виступають промоторами або інгібіторами для сусідніх генів [293]. Результати досліджень GWAS вказують на те, що ідентифіковані генетичні варіанти можуть змінювати сплайсінг екзонів, що призводить до виникнення різних ізоформ. Зокрема, варіанти GWAS ведуть до альтернативного сплайсінгу рецептора інтерлейкіну-7 (IL7R), інтерлейкіну-2 (IL2R) та рецептор суперсімейства 1A фактору некрозу пухлин (TNF-RSF1A), створюючи розчинні форми цих генів, які можуть інгібувати дочірню сигнальну систему [151, 273]. Інші варіанти можуть змінювати експресію сусідніх генів [93]. Незважаючи на відсутність функціональної характеристики цих варіантів, пов'язаних із ризиком РС, дослідження їх взаємодії може дозволити краще розуміти природу РС [170, 293, 360, 410]. Таке дослідження РС чітко вказує на

вплив різних клітин імунної системи, наприклад, регуляторних Т-клітин та В-клітин [354]. Можливим поясненням є те, що більшість генетичних варіантів РС змінюють регуляцію генів, пов'язаних з імунітетом. Це відповідає відкриттям GWAS при інших аутоімунних захворюваннях, які не уражають ЦНС [117, 170]. Дослідження шляхів з використанням варіантів GWAS також вказують на цей механізм [183, 188].

Досягнення GWAS у виявленні генетичних варіантів РС призвело до виявлення варіантів низької частоти. Відкритим питанням є те, чи існують моногенні форми захворювання, які спричинюються рідкісними варіантами з дуже сильним ефектом. Одне з досліджень проводило секвенування екзомів у осіб із РС із 43 сімей, у яких чотири чи більше особи страждали від цього захворювання, і виявило рідкісний варіант у гені CYP27B1, який спричинив повну втрату функції гену у одного індивіда [373]. Проте великомасштабне реплікаційне дослідження [38] та дослідження спрямованого секвенування [41] не підтвердили цей результат. Інше дослідження на основі сімейних даних вказує на те, що мутація p.Arg415Gln в гені NR1H3 викликає тяжку і прогресуючу моногенну форму захворювання [452]. Проте при проведенні дослідження у якому було задіяно 32 852 хворих на РС та 36 538 контрольних осіб, не вдалося підтвердити ці дані [181]. Крім того, дослідження Консорціуму з екзомного агрегування (ExAC) повідомило про кількох осіб із цією мутацією, у яких не було зареєстровано РС або пов'язаних захворювань [305].

Незважаючи на відкриття локусів схильності до РС, що наразі налічують понад 200 геномних локусів, цей успіх не був відображений у виявленні асоціацій із первинно-прогресуючим РС чи оцінкою тяжкості РС у жодному із опублікованих досліджень [134, 141, 178]. При цьому існують деякі дослідження щодо змін на МРТ при РС, які потребують додаткового вивчення і підтвердження [145, 292]. Опубліковані лабораторні дослідження виявили геномну асоціацію для розміру інтратекального імуноглобуліну G (IgG) при РС [60]. Асоційовані варіанти інтратекального IgG знаходилися в локусі тяжкого ланцюга імуноглобуліну (IGHC) на хромосомі 14q32.33, що також було вказано в іншому

незалежному дослідженні [97]. Крім того, третє дослідження виявило дві нові асоціації в області MHC та рівня IgG [142].

Більшість GWAS проводяться на популяціях європейського походження. Проте ці дослідження свідчать, що генетична схильність може відрізнятися в різноманітних популяціях. Наприклад, що асоціації HLA до РС на острові Сардинія відрізняються від тих, що на материковій Італії [285]. На жаль, GWAS на популяціях неєвропейського походження при РС не проводилися в такому масштабі, як на популяціях європейського походження. Проте, генетичні дослідження серед афроамериканських хворих на РС виявили спільну генетичну основу з європейськими популяціями [192, 206]. Невелике дослідження проведене серед хворих на РС з Індії також вказало на спільний генетичний ризик з європейськими популяціями [349], у той час як дослідження серед євреїв ашкеназі вказує на гаплотипи HLA-A68:02 та HLA-B38:01-HLA-C*12:03 [223]. Ці нові знання відіграють важливу роль щодо розуміння причинно-наслідкових біологічних шляхів та профілактики хвороби як для популяції в цілому, так і для осіб із ризиком розвитку РС. Дослідження чинників, пов'язаних із прогресуванням та тяжкістю захворювання, також є надзвичайно актуальним, адже це впливає на покращення якості життя хворих на РС [32, 33, 189, 190, 194].

Таким чином, генетичні дослідження розкрили важливі аспекти щодо схильності до РС. Зокрема, виявлено, що спадковість відіграє суттєву роль у ризику виникнення РС. На жаль, не знайдено єдиного головного гена, і дослідження масових асоціацій вказує на багатофакторний характер розвитку РС.

Висновки до розділу 1

Дослідження клініко-генетичних аспектів РС має велике значення в медичній і науковій спільноті з багатьох причин. Патогенез депресивних симптомів і тривоги при РС є багатофакторним процесом.

1. Генетичні фактори, хоча і не є єдиною причиною розвитку РС, суттєво впливають на схильність до цього захворювання, особливо в поєднанні з екзогенними чинниками. Сучасні дослідження виявили генетичні локуси,

пов'язані з імунними функціями, що відкриває нові перспективи для розуміння молекулярних механізмів розвитку РС.

2. Поліморфізми гена MTHFR (C677T та A1298C) є важливими детермінантами регуляції фолатного циклу та рівнів гомоцистеїну, що може впливати на патогенез РС через механізми нейротоксичності, оксидативного стресу та запалення. Хоча існують докази їхнього зв’язку з ризиком розвитку захворювання, неоднорідність результатів вказує на значення таких чинників, як етнічна належність, методологія та дизайн досліджень. Подальші наукові розробки необхідні для уточнення їхньої ролі в патогенезі РС та для вдосконалення персоналізованого підходу до діагностики та лікування.
3. Біалельні розширення AAGGG у гені RFC1 мають важливе значення у розвитку CANVAS та інших фенотипів мозочкової атаксії, демонструючи складну взаємодію між молекулярними механізмами, такими як RAN-трансляція, аномальний сплайсинг РНК та утримання інтронів. Незважаючи на відсутність чітко визначених патомеханізмів, ці генетичні зміни вказують на високий діагностичний потенціал гена RFC1 та необхідність його детального вивчення при РС.
4. Міжгенна взаємодія при РС демонструє складність генетичної архітектури цього захворювання, де HLA-алелі є ключовими факторами ризику, а інші не-HLA генетичні варіанти забезпечують додатковий внесок. Виявлення понад 200 генетичних локусів, пов’язаних із РС, свідчить про багатофакторний характер його патогенезу. Незважаючи на значний прогрес, подальші дослідження необхідні для розшифрування функціонального впливу цих варіантів і їх взаємодії з епігенетичними та екологічними факторами, що відкриє нові можливості для персоналізованого підходу в лікуванні і профілактиці цього захворювання.
5. Депресія та тривога є ключовими нейропсихологічними проявами РС, які мають при цьому захворюванні вищу поширеність порівняно із загальною популяцією. Їх наявність значно впливає на якість життя хворих, що

підкреслює необхідність комплексного підходу до діагностики та лікування, включаючи використання нейропсихологічних тестів та адаптованих шкал для оцінки депресивних та тривожних симптомів у пацієнтів з РС.

Все вказане вище визначає актуальність проведених нами досліджень.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ
2.1. Загальна характеристика хворих та дизайн дослідження

Представлена робота виконана на кафедрі неврології ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила» та у Львівському обласному центрі з вивчення проблем розсіяного склерозу та інших демієлінізуючих захворювань, що знаходиться на базі неврологічного відділення Університетської лікарні ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила» у термін з 2023 по 2025 роки. Генетичні дослідження сироватки крові були проведені на базі Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики міністерства охорони здоров'я України» (ДЗ «РЦМД МОЗ України») під керівництвом директора експертно-аналітичного медичного центру молекулярної генетики НУОЗ України імені П.Л. Шупика к.мед.н. З.І. Россохи згідно підписаного договору про співпрацю.

Організація дослідження відповідає етичним стандартам інституційного і національного комітетів з етики і Гельсінській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам. Проведення дослідження затверджене комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок та наукових творів Львівського національного медичного університету імені Короля Данила (протокол № 12 від 20 листопада 2023 р.). Всі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань відповідно до дизайну наукової роботи було обстежено 113 хворих на РС та 113 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Критеріями включення хворих у дослідження були вік від 18 до 70 років, достовірний діагноз РС згідно з критеріями МакДональда 2017 року з оцінкою за розширеною шкалою інвалідизації EDSS [241, 368], відсутність гострих чи хронічних супутніх захворювань. Хворі на РС не приймали хіміотерапевтичні

препарати та цитостатики впродовж останніх 6-ти місяців та надали добровільну письмову згоду на участь у дослідженні.

До критеріїв виключення з цього дослідження увійшли хворі на РС віком молодшим за 18 років та старші 70 років з тяжкими супутніми захворюваннями, ВІЛ-інфекцією, позитивною RW, туберкульозом, неопластичнити процесами будь-якої локалізації, а також пацієнти, які приймали хіміотерапію, цитостатики останні 6 місяців, та особи, які неспроможні або відмовились надавати письмову згоду на участь у дослідженні.

Обстежені пацієнти були віком від 18 до 69 років, їх середній вік становив 40,1±11,6 років. Середній вік початку захворювання – 31,1±10,7 років, а середня тривалість хвороби – 9,4±6,9 років.

Розподіл обстежених нами хворих на РС за статтю представлено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих на РС за статтю (n=113)

Стать	Кількість хворих на РС (абсолютна)	Кількість хворих на РС (%)
Жінки	75	66,4
Чоловіки	38	33,6

Більшість обстежених становили жінки – 75 осіб (66,4%), із середнім віком 41,3 ± 12,2 років. Середній вік початку захворювання у них складав 32,2 ± 11,8 років, а середня тривалість хвороби – 9,4 ± 7,1 років. Чоловіків було 38 осіб (33,6%*),* із середнім віком 37,8 ± 10,0 років, середній вік початку захворювання у яких становив 29,2 ± 9,5 років, а середня тривалість хвороби - 9,5 ± 6,6 років.

Розподіл хворих на РС за віковими категоріями згідно класифікації ВООЗ представлено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених хворих на РС за віковими категоріями згідно класифікації ВООЗ (n=113)

Вік хворих на РС	Кількість хворих на РС (абсолютна кількість)	Кількість хворих на РС (відносна кількість, (%)
Юний вік (< 25 років)	12	10,6
Молодий вік (25-44 роки)	65	57,5
Середній вік (45-65 років)	35	31,0
Похилий вік (66-70 років)	1	0,9

Як видно із таблиці 2.2, найбільша кількість обстежених нами пацієнтів перебувала у віковій групі хворих молодого віку (57,5%, n=65), а найменша - у групі осіб похилого віку (0,9%, n=1).

Абсолютні та відносні значення середньої тривалості захворювання у обстежених нами пацієнтів представлені у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл обстежених хворих на РС залежно від тривалості захворювання (n=113)

Тривалість захворювання	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)
< 1 року	8	7,1
1-5 років	38	33,6
5-10 років	19	16,8
> 10 років	48	42,5

Згідно даних таблиці 2.3, 7,1% досліджуваних хворих знаходилось у дебюті захворювання (до 1 року), 33,6% – у проміжку від 1 до 5 років, 16,8% – від 5 до 10 років, а 42,5% – понад 10 років.

У таблиці 2.4 наведені дані щодо розподілу обстежених нами хворих на РС за типом перебігу захворювання.

Таблиця 2.4

Розподіл обстежених хворих на РС залежно від типу перебігу захворювання (n=113)

Тип перебігу захворювання на РС	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)
Первинно-прогресуючий	5	4,4
Вторинно-прогресуючий	15	13,3
Ремітуючо-рецидивуючий	90	79,6
Дебют	3	2,7

Як видно із таблиці 2.4, у переважної більшості пацієнтів (79,6%) був діагностований ремітуючо-рецидивуючий тип перебігу захворювання.

Для більш точної оцінки клінічного стану захворювання застосовувалася розширена шкала статусу інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS) (таблиця 2.5). За ступенем інвалідизації усі пацієнти були розподілені на три групи: з легким ступенем інвалідизації - від 0 до 3 балів за шкалою EDSS, середнім – від 3,5 до 5,5 балів та тяжким – більше 6 балів за шкалою EDSS.

Таблиця 2.5

Розподіл обстежених хворих на РС залежно від балів за шкалою EDSS (n=113)

Ступінь тяжкості за шкалою EDSS	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)
Легкий (кількість балів 0-3)	59	52,2
Середній (кількість балів 3,5-5)	34	30,1
Тяжкий (кількість балів 5,5-9)	20	17,7

Медіана показника EDSS становила 3,5 [2,0; 4,5] бали, що вказує на помірну інвалідизацію у більшості обстежених нами хворих на РС. Так, згідно проведеного обстеження у 59 осіб (52,2%) діагностовано легкі прояви РС за

шкалою EDSS, у 34 (30,1%) – середній ступінь тяжкості, а у 20 – пацієнтів (17,7%) тяжкий ступінь захворювання.

До контрольної групи увійшло 70 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Усі учасники контрольної групи вказали в анкетах, що не мали тяжких чи середньої тяжкості черепно-мозкових травм, аутоімунних або онкологічних захворювань, а також не страждають на неврологічні та серцево-судинні хвороби і не переносили тяжких інфекційних захворювань. Проведення детального опитування, ретельного огляду, загальних лабораторних досліджень. включаючи загальний та біохімічний аналізи крові, і додаткових тестів (інфекційна панель) підтвердило відсутність у осіб контрольної групи хронічної патології, а також не виявило наявність захворювань протягом останніх шести місяців. Виключено виробничий та побутовий контакт із радіоактивними речовинами, ртуттю, марганцем, бензолом, толуолом та іншими сполуками, що мають вплив на нервову систему. Усі добровольці також повідомили, що у їхніх родичів не було зафіксовано випадків РС. Група контролю та група хворих на РС були порівнянні за статевим та віковим складом, що є важливим для подальшого аналізу окремих даних та формування висновків.

Аналізуючи сімейний анамнез хворих, було виявлено, що 21 пацієнт (20,4%) мали родичів, хворих на РС. Для детальнішого вивчення цього аспекту всі випадки обтяженого сімейного анамнезу за РС були класифіковані за ступенем спорідненості з обстежуваними хворими. Результати показали, що 14 осіб (13,6%) мали родича I ступеня спорідненості хворого на РС, 4 (3,9%) виявилися пов'язаними з хворими на РС родичами II ступеня спорідненості, 1 пацієнт (1,0%) мав родича III ступеня спорідненості, який страждав на цю недугу.

Найбільшу частку в структурі обтяженого сімейного анамнезу хворих на РС займали серцево-судинні, неврологічні (крім РС) та онкологічні захворювання. Водночас, найменше виявилося урологічних і гематологічних захворювань.

Представлена наукова робота виконувалась у 4 етапи (рисунок 2.1).

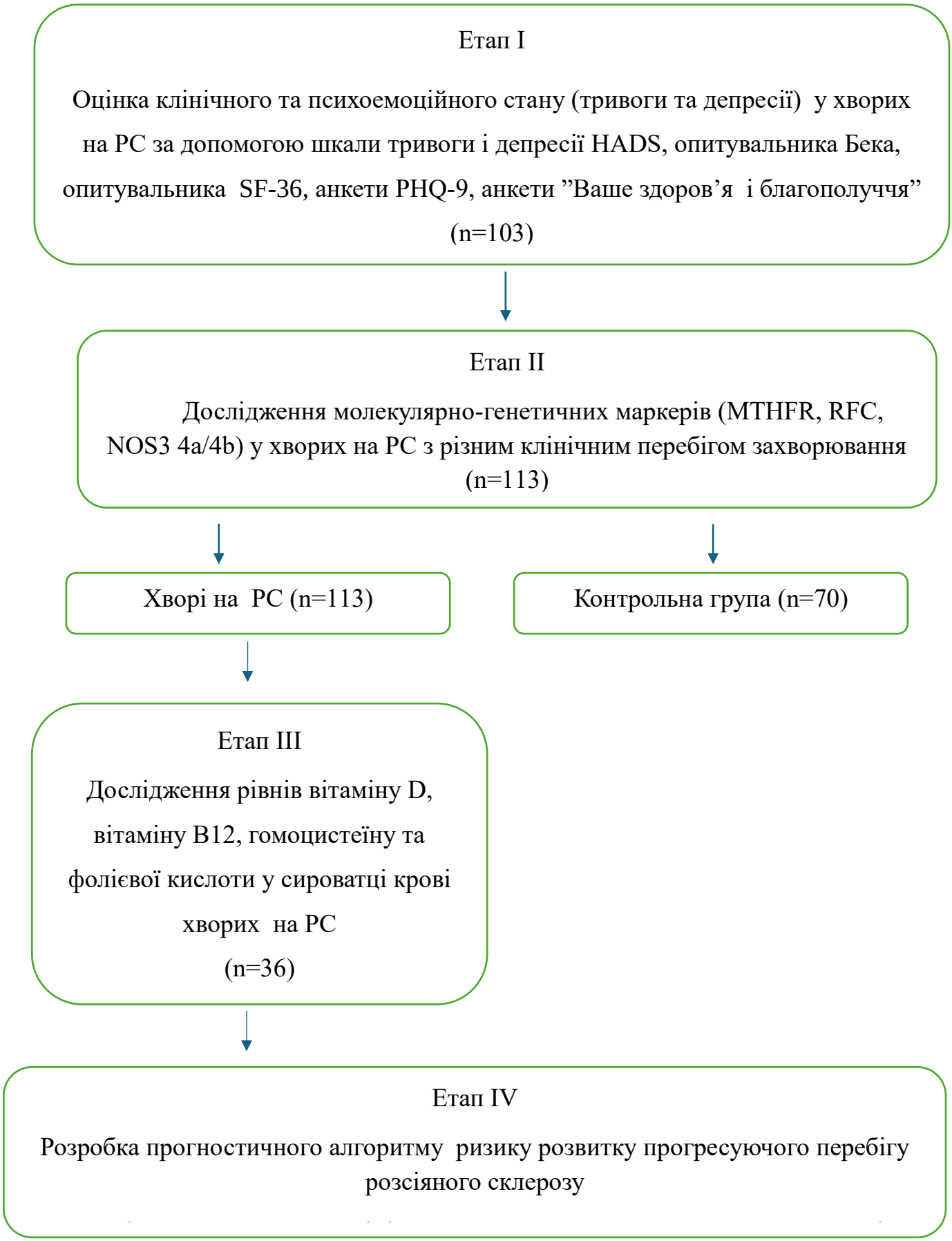


Рис. 2.1 – Дизайн дослідження

На першому етапі проведених нами досліджень вивчали особливості психоемоційних розладів, зокрема депресії і тривоги, у 103 хворих на РС.

На другому етапі власних досліджень було проведено молекулярно-генетичне дослідження у 113 хворих на РС генів MTHFR - C677T, g.14782C>T (rs 1801133) та A1298C, g.16685A>C (rs 1801131), RFC - G80A, g.30264A>G (rs 1051266), NOS3 - 4a/4b, 27 bp VNTR in intron 4 (rs61722009) та у 70 добровольців контрольної групи.

На третьому етапі дослідження вивчали зміни концентрації вітамінів D, B12, фолієвої кислоти та гомоцистеїну у 36-ти хворих на РС з попередньої вибірки.

На четвертому етапі, враховуючи особливості клінічного перебігу РС у обстежених нами хворих осіб та нові дані про молекулярно-генетичні механізми розвитку цього захворювання, було запропоновано впровадження новітніх додаткових тестів для покращення діагностичного процесу. Досліджували можливості його застосування в клінічній практиці при РС та розробили структуру сучасного лабораторного алгоритму для діагностики цього захворювання, що включає визначення окремих характеристик перебігу РС за допомогою високочутливих лабораторних біомаркерів.

2.2. Методи дослідження

Для вивчення клініко-патогенетичних особливостей РС було проведено комплексне неврологічне, нейропсихологічне, генетичне та лабораторне дослідження з оцінкою метаболізму фолатів і гомоцистеїну у сироватці крові хворих на РС. Генетичне і лабораторні дослідження сироватки крові також були виконані у осіб контрольної групи. Методика обстеження відповідала стандартизованим протоколам і вимагала отримання письмової інформованої згоди від усіх учасників. Збір даних здійснювали за допомогою анкети хворих, а інформація вводилася до комп'ютеризованої бази даних для подальшого аналізу.

2.2.1. Клініко-неврологічні методи дослідження

Під час клінічного обстеження пацієнтів збирали анамнез життя та захворювання, а також проводили неврологічний та соматичний огляд. Для цього нами була розроблена спеціальна анкета для всебічної оцінки стану хворих на РС.

При клінічному обстеженні враховувались дані, зібрані під час детальної бесіди з хворим або отриманих з його медичної документації. Зокрема, обов'язково уточнювалися такі параметри як вік і стать пацієнта, тривалість захворювання на РС, вік особи на момент дебюту захворювання, симптоми початкового прояву РС, фактори ризику розвитку захворювання, а також фактори ризику загострень і прогресування РС. Окремо враховувалися випадки захворювання на РС або інші подібні стани у родичів.

Неврологічне обстеження включало оцінку неврологічного статусу, перебігу захворювання та тяжкість. Це дозволило визначити ступінь прогресування патології та наявність неврологічних ускладнень.

Детальне фізикальне обстеження охоплювало огляд пацієнтів за всіма системами організму з метою клінічного виключення супутніх захворювань, що могли б вплинути на результати дослідження. У разі потреби проводилися додаткові консультації вузькопрофільних спеціалістів, таких як офтальмолог, кардіолог, ревматолог. Одночасне виконання загальних клініко-лабораторних, інструментальних (ультразвукових, радіологічних) та біохімічних досліджень дозволило виключити наявність патологій інших органів і систем, що могли б вплинути на результати проведених імунологічних тестів.

Аналіз неврологічного статусу у хворих на РС проводився з урахуванням клінічних та інструментальних даних, детальних описів симптомів і результатів соматичного й неврологічного обстеження. Діагноз РС встановлювався відповідно до переглянутих критеріїв McDonald et al., 2017 [368].

Оцінка ступеня інвалідизації здійснювалась за допомогою розширеної шкали ступеня інвалідизації – Expanded Disability Status Scale (EDSS). Ця шкала

вимірює ступінь інвалідизації в діапазоні від 0 (норма) до 10 (смерть). Основним показником при підрахунку балів за шкалою EDSS є здатність хворих до самостійного пересування (ambulation). Якщо хворий може пройти без підтримки більше 500 метрів, підсумовуються всі інші функціональні системи. Значення EDSS менше 4 балів свідчить про стан хворих, які повністю зберігають рухливість (можуть пройти більше 500 метрів). Якщо пацієнт без підтримки може пройти менше 500 метрів, функція ходьби стає вирішальною (оцінка за шкалою EDSS становить 4,5 бали і вище). Значення EDSS в діапазоні від 4.0 до 5.0 визначаються як за балами функціональних систем, так і за пройденою відстанню. Бали від 5.5 до 8.0 визначаються тим, чи здатний хворий на РС пересуватися самостійно або лише на інвалідному візку.

Згідно зі шкалою EDSS, РС класифікується за трьома рівнями тяжкості:

- Легкий (0-3 бали);
- Середній (3,5-5 балів);
- Тяжкий (5,5-9 балів).

Оцінка неврологічного статусу проводилася з використанням стандартизованих методик, що включали оцінку вищих мозкових функцій, функцій черепно-мозкових нервів, а також рухової сфери (активні та пасивні рухи, силу м'язів верхніх і нижніх кінцівок, спастичність, фізіологічні та патологічні рефлекси). Оцінювалися також сенсорні функції, зокрема больова, тактильна, пропріоцептивна та температурна чутливість, а також вібраційна чутливість за допомогою камертону з частотою 128 Гц. Додатково проводились оцінки двомірно-просторової чутливості та стереогнозу, а також функцій статики та координації.

Частота клінічно зафіксованих загострень РС відслідковувалася як за попередній період, так і за період дослідження.

Активність РС оцінювалася на основі наявності клінічних рецидивів і/або МРТ-активності (вогнища з контрастним посиленням (гадоліній); нові або зростаючі Т2 вогнища, що оцінювались принаймні один раз на рік) [413, 453].

2.2.2. Методи оцінки нейропсихологічних розладів

Для оцінки психоемоційних розладів у обстежених нами хворих на РС використовувалася госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), розроблена у 1983 році A. Zigmond і R. Snaith з метою первинного виявлення та оцінки тяжкості депресії і тривоги в умовах загальної медичної практики. Переваги шкали HADS полягають у її простоті застосування, оскільки заповнення шкали не потребує тривалого часу і не викликає труднощів у хворих, а також в легкості обробки отриманих результатів. Шкала демонструє високу достовірність стосовно двох основних розладів: тривоги та депресії. При формуванні цієї шкали автори виключили симптоми тривоги та депресії, що можуть бути спричинені соматичними захворюваннями, такими як запаморочення, головний біль та інші стани. Твердження підшкали депресії відображають ангедонічний компонент депресивного розладу. Пункти підшкали тривоги були сформовані на основі відповідної секції стандартизованого клінічного інтерв'ю Present State Examination, відображаючи переважно психологічні прояви тривоги. Шкала складається з 14 тверджень, для кожного з яких передбачено 4 варіанти відповіді. Відповіді відображають градації вираженості ознаки та кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 4 балів (максимальна вираженість). HADS включає дві підшкали: підшкала «тривога», що позначена непарними пунктами (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13), та підшкала «депресія», якій відповідають парні пункти (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). При інтерпретації результатів враховується сумарний показник за кожною підшкалою, при цьому виділяються три області значень:

- 0-7 балів – норма
- 8-10 балів – субклінично виражена тривога/депресія
- 11 балів і вище – клінічно виражена тривога/депресія .

Субклінічна тривога/депресія характеризується наявністю двох або більше депресивних/тривожних симптомів, які присутні одночасно у пацієнтів протягом як мінімум 2 тижнів і призводять до соціальної дезадаптації.

Для оцінки депресії у дослідженні також використовували шкалу депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI), розроблену у 1961 році Аароном Беком. Ця шкала використовується для виявлення та вимірювання рівня депресії у хворих на РС. BDI є однією з найбільш вживаних шкал у клінічній практиці та дослідженнях через свою простоту застосування та високу чутливість до змін у стані пацієнтів.

Шкала складається з 21 твердження, кожне з яких відображає симптоми, характерні для депресії, такі як сум, безнадія, втрата інтересу, втома, проблеми з сном та зміни апетиту. Кожне твердження оцінювали за чотирибальною шкалою, де 0 означає відсутність симптомів, а 3 – максимальну їх вираженість. Загальний бал за шкалою варіюється від 0 до 63, де високі бали вказують на важчий ступінь депресії.

Результати інтерпретуються таким чином:

- 0-9 балів – відсутність депресії
- 10-18 балів – легка депресія
- 19-29 балів – помірна депресія
- 30 балів і вище – тяжка депресія.

Якість життя хворих аналізували за допомогою опитувальника SF-36 Health Survey, який є відомим інструментом для оцінки загального стану здоров'я та якості життя. Розроблений у 1992 році, SF-36 дозволяє оцінити фізичні, психічні та соціальні аспекти життя пацієнтів. Опитувальник містить питання, що охоплюють вісім основних доменів: фізичні функції, обмеження в діяльності через фізичний стан, біль, загальне самопочуття, емоційні функції, обмеження в діяльності через емоційний стан, соціальне функціонування та життєву силу.

Відповіді оцінюються за 100-бальною шкалою, де 0 вказує на найгірший стан здоров'я, а 100 – найкращий. Результати по кожному домену дозволяють дослідникам і клініцистам зрозуміти, як хвороба впливає на повсякденне життя обстежених. Крім того, SF-36 забезпечує можливість порівняння результатів між різними групами пацієнтів та оцінити ефективність лікування. Це робить його

важливим інструментом для клінічних досліджень і оцінки якості життя в умовах медичної практики.

Для оцінки депресивних проявів у дослідженні також застосовували опитувальник PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), який є валідизованим скринінговим інструментом для виявлення та визначення ступеня тяжкості депресії. Опитувальник розроблений на основі діагностичних критеріїв депресивного розладу відповідно до DSM-IV та широко використовується у клінічній практиці і наукових дослідженнях завдяки своїй простоті, надійності та високій чутливості до змін психоемоційного стану.

PHQ-9 складається з 9 пунктів, кожен з яких відповідає одному з ключових симптомів депресії. Оцінювання проводиться за чотирибальною шкалою залежно від частоти проявів симптомів протягом останніх двох тижнів (від 0 – «зовсім не турбувало» до 3 – «майже щодня»). Загальний бал має розкид від 0 до 27, причому вищі значення відображають більшу вираженість депресивних симптомів. Інтерпретація результатів здійснюється за загальноприйнятими пороговими значеннями, що дозволяє диференціювати ступінь тяжкості депресії та використовувати її як інструмент для первинного скринінгу і для моніторингу динаміки стану пацієнтів.

З метою комплексної оцінки загального стану здоров’я та суб’єктивного благополуччя пацієнтів використовували анкету «Ваше здоров’я і благополуччя», яка дозволяє визначити індивідуальне сприйняття фізичного, психоемоційного та соціального функціонування. Цей інструмент охоплює широкий спектр показників, зокрема загальне самопочуття, рівень життєвої енергії, емоційний стан, якість сну, соціальну активність та здатність до виконання повсякденних обов’язків.

Оцінювання здійснюється за шкалами, що відображають ступінь вираженості змін у відповідних сферах і дозволяє отримати узагальнену характеристику благополуччя пацієнта. Використання вказаної анкети у поєднанні зі стандартизованими психометричними шкалами забезпечує більш

повне уявлення про вплив захворювання на якість життя та функціональний стан пацієнтів**.**

2.2.3. Молекулярно-генетичні методи дослідження

Виділення ДНК із цільної периферичної крові, забір і транспортування якої проводилися з використанням консерванта DNA/RNA Shield для забезпечення стабільності нуклеїнових кислот, здійснювали за допомогою комерційного набору “Quick-DNA Miniprep Plus Kit” (Zymo Research, USA). Усі етапи проводили відповідно до інструкції виробника з дотриманням умов стерильності та запобігання контамінації зразків.

Згідно з протоколом, у пробірки вносили аліквоти біологічних зразків об’ємом по 400 мкл, після чого додавали по 20 мкл розведеної Proteinase K до кожного зразка з подальшим ретельним перемішуванням на вортексі протягом 15 секунд. Суміш інкубували протягом 20 хвилин за кімнатної температури для ефективного лізису клітин та деградації білків. На наступному етапі до кожного зразка додавали по 420 мкл Genomic Binding Buffer та перемішували на вортексі 10–15 секунд для забезпечення зв’язування ДНК із сорбентом.

Підготовлену робочу суміш у повному об’ємі (840 мкл) наносили на колонки Zymo-Spin IIC-XL, попередньо промарковані та встановлені у колекторні пробірки. Після центрифугування при 12000 об/хв протягом 1 хвилини колонки переносили у чисті пробірки, а використані колекторні утилізували. Для очищення ДНК у колонки вносили по 400 мкл DNA Pre-Wash Buffer із подальшим центрифугуванням за аналогічних умов. Далі проводили двоетапне промивання з використанням g-DNA Wash Buffer (700 мкл, а потім 200 мкл) із центрифугуванням після кожного етапу.

На завершальному етапі колонки переносили у чисті мікропробірки та наносили на фільтр по 50 мкл DNA Elution Buffer. Після інкубації протягом 5 хвилин за кімнатної температури здійснювали центрифугування при 14000 об/хв протягом 1 хвилини. Отриману ДНК високого ступеня чистоти та достатньої

концентрації використовували для подальших молекулярно-генетичних досліджень. Зразки зберігали при температурі –20 °С до завершення аналізу.

Для визначення поліморфних варіантів генів застосовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) або алель-специфічну ПЛР за модифікованими протоколами. Ампліфікацію цільових ділянок генів проводили із використанням робочих сумішей, що містили компоненти набору DreamTaq Green PCR Master Mix («Thermo Fisher Scientific», США) та специфічні праймери, синтезовані компанією «Metabion» (Німеччина). Склад реакційних сумішей і послідовності праймерів наведено у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Склад робочих сумішей для проведення реакції ампліфікації

Ген (варіант гена)	Реагенти	Кількість
MTHFR (C677T) RFC (G80A) NOS3 (4a/4b)	DreamTaq Green Master Mix	12,5 μl
	праймер F	0,3 μl
	праймер R	0,3 μl
	DEPC-очищена вода	9,9 μl
	ДНК	2 μl
MTHFR (A1298C)	DreamTaq Green Master Mix	12,5 μl
	праймер F”A” або F”C”	0,3 μl
	праймер R	0,3 μl
	DEPC-очищена вода	9,9 μl
	ДНК	2 μl

Методом алель-специфічної ПЛР досліджували варіанти генів MTHFR (A1298C) та NOS3 (4a/4b). Для визначення алельних варіантів A1298C у гені *MTHFR* на противагу NOS3 (4a/4b) використовували три праймери (таблиця 2.7), а реакцію ампліфікації проводили у 2 мікропробірках, додаючи в робочу суміш перед рознесенням в окремі пробірки праймер специфічний для 1298 А алелю або праймер специфічний для 1298 С алелю.

Таблиця 2.7

Послідовність праймерів для ампліфікації ділянок генів

Ген, варіант	Послідовність праймерів
MTHFR (A1298C)	F “A алель” – GAGGAGCTGACCAGTGAAAA F “C алель ” – GGAGCTGACCAGTGAAAC R – CTTTGTGACCATTCCGGTTT
MTHFR (C677T)	F – CTTGAACAGGTGGAGGCCAGC R – AGGACGGTGCGGTGAGAGTG
RFC (G80A)	F – CTCCCGCGTGAAGTTCTT R – AGTGTCACCTTCGTCCCCTC
NOS3 (4a/4b)	F – AGGCCCTATGGTAGTGCCTTT R – TCTCTTAGTGCTGTGGTCAT

Реакцію ампліфікації для кожного із варіантів генів (таблиця 2.8) проводили в термоциклері «FlexCycler BU» (Analytic Jena, Німеччина) із дотриманням наступних температурних режимів впродовж 35 циклів після передплавлення, яке тривало 2 хвилини.

Таблиця 2.8

Температурні режими для проведення ПЛР

Ген (варіант)	Етап	Температура	Час
MTHFR (A1298C)	Передплавлення	94^0C	2 хв
	Плавлення	94^0C	30 с
	Відпал праймерів	58^0C	30 с
	Синтез	72^0C	30 с
	Пролонгація синтезу	72^0C	2 хв
MTHFR (C677T)	Передплавлення	94^0C	2 хв
	Плавлення	94^0C	30 с
	Відпал праймерів	70^0C	30 с
	Синтез	72^0C	30 с
	Пролонгація синтезу	72^0C	2 хв
RFC (G80A)	Передплавлення	94^0C	2 хв
	Плавлення	94^0C	30 с
	Відпал праймерів	57^0C	30 с
	Синтез	72^0C	30 с
	Пролонгація синтезу	72^0C	2 хв

Завершення таблиці 2.8

NOS3 (4a/4b)	Передплавлення	95^0C	2 хв
	Плавлення	94^0C	1 хв
	Відпал праймерів	60^0C	1 хв
	Синтез	74^0C	1 хв
	Пролонгація синтезу	72^0C	2 хв

Продукти ампліфікації (амплікони) досліджуваних ділянок генів MTHFR (C677T), RFC (G80A) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції («Thermo Fisher Scientific», США). Для проведення рестрикційного аналізу готували робочі суміші із наступним пропорційним складом компонентів (таблиця 2.9), і проводили гідролітичне розщеплення у відповідності до рекомендованих інструкціями виробника температурних режимів у мікротермостаті.

Таблиця 2.9

Температурні режими інкубації для проведення гідролітичного розщеплення

Ген (варіант)	Реагенти	Кількість	Температура, час
MTHFR (C677T)	10x Буфер R	1 µl	37^0C, 16 годин
	Фермент HinfI	1 µl	
RFC (G80A)	10x Буфер Tango	1 µl	37^0C, 16 годин
	Фермент HhaI	1 µl	
	DEPC-очищена вода	8 µl	
	Амплікон	5 µl	

Реакцію рестрикції після завершення інкубації у мікротермостаті зупиняли шляхом підвищення температури до 65 °C протягом 20 хвилин для ендонуклеази рестрикції HinfI, що забезпечувало повну інактивацію ферменту та стабілізацію отриманих фрагментів ДНК. Для рестриктази HhaI стадія теплової інактивації не проводилася відповідно до рекомендацій виробника, що обумовлено її біохімічними властивостями та особливостями активності.

Отримані ампліфікаційні продукти (при алель-специфічній ПЛР) та рестрикційні фрагменти (при ПЛР-ПДРФ) піддавали горизонтальному

електрофорезу в 2% агарозному гелі з додаванням бромистого етидію як інтеркалюючого барвника для візуалізації ДНК. Електрофорез проводили в електрофоретичній камері multiSUB Choice Trio (“Cleaver Scientific”, Велика Британія) за стандартних умов напруги та часу розділення, що забезпечувало чітку диференціацію фрагментів за розміром.

Візуалізацію результатів здійснювали за допомогою системи документування гелів MicroDOC з ультрафіолетовим трансілюмінатором (“Cleaver Scientific”, Велика Британія). Для визначення молекулярної маси отриманих фрагментів (у парах нуклеотидів, п.н.) використовували маркер молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder (“Thermo Fisher Scientific”, США). Оцінку розмірів ампліфікаційних та рестрикційних фрагментів проводили шляхом порівняння їх електрофоретичної рухливості з відповідними фрагментами маркера.

Результати рестрикційного аналізу поліморфізму гена MTHFR (C677T) інтерпретували за характером розподілу фрагментів: наявність двох рестрикційних фрагментів розміром 176 п.н. та 125 п.н. відповідала гомозиготному варіанту 677TT; відсутність рестрикції з формуванням одного фрагмента розміром 301 п.н. свідчила про генотип 677CC; у разі часткової рестрикції (наявність трьох фрагментів – 301 п.н., 176 п.н. та 125 п.н.) визначали гетерозиготний варіант 677CT. Для визначення генотипів досліджуваних генів у кожному зразку аналізували електрофореграми (рис. 2.2), оцінюючи наявність та розміри ДНК-фрагментів.

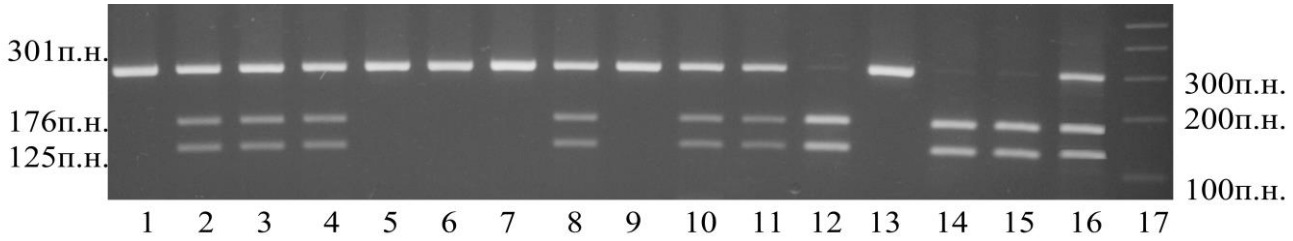


Рис. 2.2 – Електрофореграма рестрикційних фрагментів варіантів гена MTHFR (C677T):

зразки 1, 5, 6, 7, 9, 13 – генотип 677CC;

зразки 2-4, 8, 10, 11, 16 – генотип 677CT;
зразки 12, 14, 15 – генотип 677TT;
зразок 17 – маркер молекулярної ваги.

При аналізі результатів рестрикційного аналізу для гена RFC (G80A) на електрофореграмах завжди візуалізували фрагмент молекулярною вагою 71 п.н., який супроводжував гідролітичне розщеплення та не впливав на визначення алеля чи генотипа за цим дослідженим геном. Генотип 80GG фіксували при наявності в гелі фрагмента розміром 123 п.н., а утворений в процесі рестрикції при цьому фрагмент 37 п.н. в гелі не візуалізувався. За наявності в гелі фрагмента 160 п.н. визначали генотип 80AA, а при наявності всіх згаданих фрагментів одночасно гетерозиготний варіант - генотип 80GA (рис.2.3).

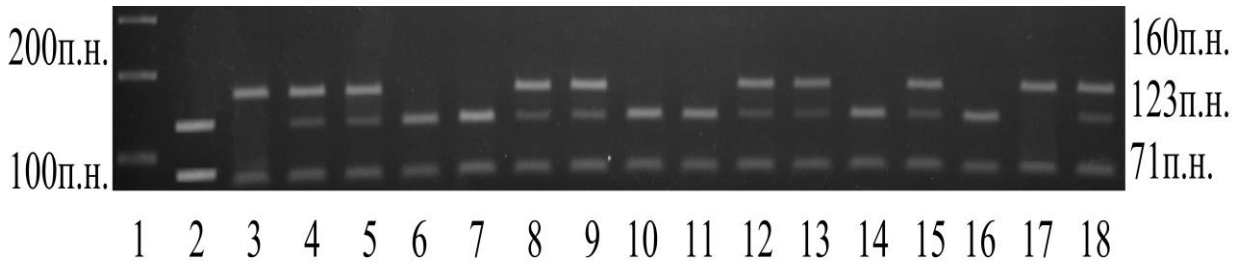


Рис. 2.3 – Електрофореграма рестрикційних фрагментів варіантів гена RFC (G80A):
зразок 1 – маркер молекулярної ваги;
зразки 2, 6, 7, 10, 11, 14, 16 – генотип 80GG;
зразки 4, 5, 8, 9, 12, 13, 15, 18 – генотип 80GA;
зразки 3, 17 – генотип 80AA.

Ампліфікаційні фрагменти гена MTHFR (A1298C) аналізували безпосередньо після завершення алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції без додаткової обробки рестрикційними ендонуклеазами. Отримані продукти ампліфікації піддавали електрофоретичному розділенню в агарозному гелі з подальшою візуалізацією для оцінки наявності специфічних фрагментів.

Ідентифікацію генотипів проводили на основі наявності або відсутності ампліфікаційних продуктів відповідної довжини (80 п.н.) у двох паралельних реакціях із використанням алель-специфічних праймерів. За наявності

ампліфікаційного фрагмента розміром 80 п.н. лише в мікропробірці з праймерами до алеля 1298А реєстрували гомозиготний генотип 1298АА. У випадку виявлення ампліфікаційного продукту виключно в реакції з праймерами до алеля 1298С визначали генотип 1298СС.

Якщо ампліфікаційні фрагменти розміром 80 п.н. виявлялися в обох мікропробірках, це свідчило про наявність обох алельних варіантів і відповідало гетерозиготному генотипу 1298АС (рис. 2.4). Такий підхід дозволяє здійснювати точну та специфічну диференціацію алелів без використання додаткових ферментативних етапів.

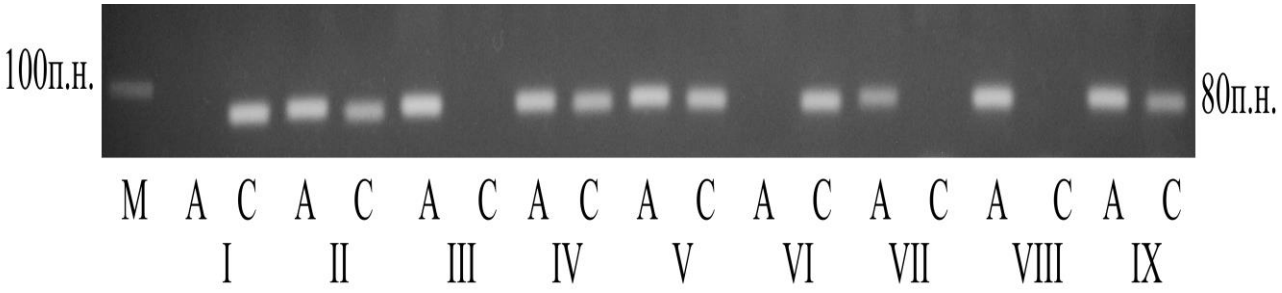


Рис. 2.4 – Електрофореграма ампліфікаційних фрагментів гена *MTHFR* (A1298C):

M - маркер молекулярної ваги;
зразки III, VII, VIII – генотип 1298АА;
зразки II, IV, V, IX – генотип 1298АС;
зразки I, VI – генотип 1298СС.

Результати алель-специфічної ПЛР зразків за варіантами гена NOS3 (4a/4b) також аналізували шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Генотип 4b/4b для досліджуваного зразку реєстрували у разі наявності в гелі ампліфікаційного фрагменту довжиною 421 п.н., генотип 4a/4a – у разі виявлення в гелі ампліфікаційного фрагменту 394 п.н., а у разі виявлення обох ампліфікаційних фрагментів – гетерозиготний генотип 4b/4a (рис.2.5).

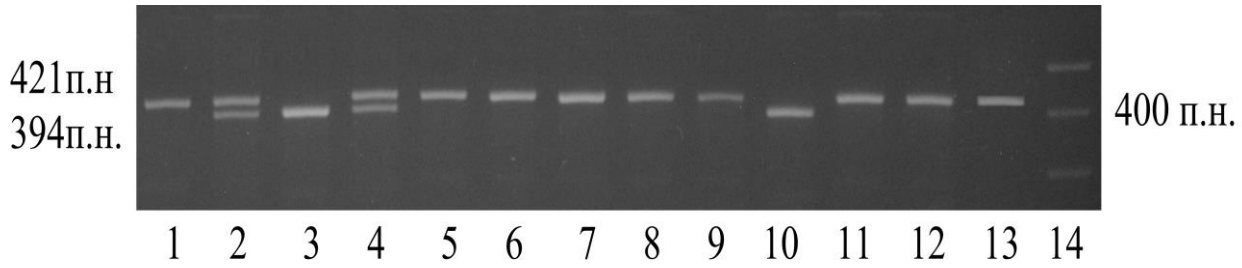


Рис. 2.5 – Електрофореграма ампліфікаційних фрагментів варіантів гена NOS3 (4a/4b):
зразки 1, 5-9, 11-13 – генотип 4b/4b;
зразки 2, 4 – генотип 4b/4a;
зразки 3, 10 – генотип 4a/4a;
зразок 14 – маркер молекулярної ваги.

2.2.4. Лабораторні методи дослідження

Визначення рівнів вітаміну B12, фолієвої кислоти, гомоцистеїну та вітаміну D в сироватці крові хворих на РС проводилося на апараті Cobas e411 з використанням імуннохемілюмінесцентного методу, який ґрунтується на специфічній взаємодії цих аналізованих компонентів із міченими антитілами. На початковому етапі зразок сироватки крові пацієнтів змішувався з антитілами, що утворюють комплекси з відповідними молекулами. Ці комплекси фіксуються на магнітних мікрочастинках, після чого додається субстрат для хемілюмінесцентної реакції, що викликає випромінювання світла. Інтенсивність світлового сигналу вимірюється детектором, а концентрація вітамінів і гомоцистеїну визначається шляхом порівняння з калібровочними кривими. Значення показників в нормі: вітамін B12 – 190-950 пг/мл, фолієва кислота – 3-17 нг/мл, гомоцистеїн – 5-15 мкмоль/л, вітамін D – 30-100 нг/мл [379].

2.2.5. Стратегія пошуку інформації при розробці прогностичного клініко-лабораторного алгоритму

З метою розробки прогностичного клініко-лабораторного алгоритму оцінки індивідуального ризику прогресування РС, зокрема динаміки наростання

інвалідизації за шкалою EDSS, було проведено комплексний аналіз сучасних наукових джерел та результатів власних клінічних і статистичних досліджень.

Пошук інформації здійснювали у міжнародних наукометричних базах даних (PubMed, Scopus, Web of Science), а також у вітчизняних інформаційних ресурсах. Аналіз охоплював публікації останніх років, що відображають сучасні уявлення про патогенез РС, механізми прогресування захворювання та роль генетичних, біохімічних і клінічних факторів у формуванні несприятливого перебігу.

Ключовими словами пошуку були: «multiple sclerosis», «disease progression», «EDSS», «depression», «anxiety», «MTHFR», «RFC1», «NOS3», «homocysteine», «vitamin B12», «vitamin D», «folate cycle», а також їх україномовні відповідники («розсіяний склероз», «прогресування», «інвалідизація», «депресія», «тривога», «фолатний цикл», «гомоцистеїн», «вітамін B_{12}», «вітамін D»).

До аналізу включали як оглядові, так і оригінальні дослідження, у яких було продемонстровано статистично значущі асоціації між досліджуваними факторами та клінічними показниками перебігу РС, зокрема рівнем інвалідизації за шкалою EDSS, темпами прогресування захворювання та психоемоційним станом пацієнтів. Перевагу надавали дослідженням із достатнім обсягом вибірки, чітко визначеними критеріями включення та використанням стандартизованих методів оцінки.

Формування прогностичної моделі здійснювали з урахуванням сучасних уявлень про мультифакторіальну природу РС. Відбір потенційних предикторів базувався на їх клінічній значущості та наявності статистично достовірних зв’язків із прогресуванням захворювання, зокрема показників відношення шансів (odds ratio, OR), наведених у літературі та підтверджених результатами власного дослідження.

З метою кількісної оцінки внеску кожного фактора у загальний ризик прогресування РС значення OR трансформували у логарифмічні коефіцієнти (ln(OR)), що забезпечило можливість стандартизації впливу різнорідних

показників. На основі отриманих коефіцієнтів кожному предиктору було присвоєно бальну оцінку, яка відображала напрямок (прогредієнтний або протективний) та силу його впливу.

До складу моделі включено три основні групи показників:

- генетичні маркери, що характеризують особливості фолатного циклу та судинної регуляції;
- біохімічні маркери, які відображають метаболічний стан організму (рівні гомоцистеїну, фолатів, вітамінів B12 та D);
- клініко-демографічні показники, що включають рівень інвалідизації за шкалою EDSS, вік пацієнта та психоемоційні характеристики.

Для біохімічних маркерів встановлювались порогові значення (cut-off points), при перевищенні або зниженні яких ризик прогресування вважався підвищеним. Вибір таких значень здійснювався на підставі статистично значущих відмінностей між порівнювальними групами.

Інтеграція окремих показників у єдину систему оцінки реалізована у вигляді бальної шкали (point-based score), що дозволяє визначити сумарний ризик прогресування захворювання шляхом додавання балів за кожною групою факторів. Отриманий сумарний показник використовували для стратифікації пацієнтів на категорії низького, помірного та високого ризику.

Запропонований підхід забезпечує простоту використання моделі у клінічній практиці та дозволяє здійснювати персоніфіковану оцінку ризику прогресування РС із можливістю подальшого калібрування моделі для визначення абсолютного ризику із застосуванням методів логістичної регресії.

2.2.6. Статистична обробка отриманих результатів

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS v.27 та R-Studio v.1.1.442. Для подальшої обробки даних результати експортували в електронні таблиці Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0. Категоріальні змінні представляли у вигляді абсолютних значень та частот, а

кількісні змінні аналізували або як середнє ± стандартне відхилення для нормально розподілених даних, або як медіана [Q1, Q3] для ненормально розподілених даних.

Для визначення впливу генотипів за досліджуваними генами на ризик розвитку та перебіг РС було проведено аналіз їхнього модифікуючого впливу на генетичний ризик. Асоціацію генотипів із ризиком прогресування захворювання оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (odds ratio, OR) із 95% довірчим інтервалом (CI). Для аналізу впливу комбінацій генотипів на перебіг захворювання результати були представлені як середні значення або медіани залежно від розподілу даних, із застосуванням t-критерію або U-критерію Манна-Уітні. При аналізі категоріальних змінних використовували критерій χ^2 (ксі-квадрат) з поправкою Йєтса за необхідності.

Кореляційний аналіз застосовували для оцінки взаємозв'язку генотипів із клінічними характеристиками захворювання, включаючи вік дебюту, перебіг та тривалість хвороби. Силу кореляційної залежності оцінювали як тісну (сильну) при $r>0,75$, середню при r в діапазоні 0,3-0,75 і слабку при $r<0,3$. Для оцінки відносного ризику наслідків при дії певного чинника до наслідків за його відсутності розраховували відносний ризик (relative risk, RR) з 95% довірчим інтервалом (CI). Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p<0,05$ для всіх типів аналізу.

Висновки до розділу 2

1. У ході виконання дисертаційної роботи розроблено методологічну основу дослідження, спрямовану на оцінку клініко-демографічних характеристик хворих на РС, дослідження молекулярно-генетичних маркерів та біохімічних параметрів, а також провели аналіз взаємозв'язків між ними.
2. Визначено основні критерії включення та виключення хворих на РС у дослідження, що забезпечує репрезентативність вибірки та виключає вплив супутніх патологій на результати. Проведено демографічний аналіз досліджуваної групи, встановлено, що середній вік обстежених хворих на

РС складав 40,1 ± 11,6 років, середній вік початку захворювання – 31,1 ± 10,7 років, а середня тривалість хвороби – 9,4 ± 6,9 років. Жінки складали 66,4% від загальної вибірки (співвідношення з чоловіками 2:1), що відповідає загальновизнаній статевій схильності до РС.

3. При аналізі клінічного перебігу встановлено, що найбільш поширеним типом захворювання серед обстежених хворих на РС був ремітуючо-рецидивуючий перебіг (79,6%). За ступенем інвалідизації більшість хворих на РС (52,2%) мали легкий ступінь (0–3 бали за шкалою EDSS), а 17,7% – тяжкий (>6 балів). Медіана значення EDSS серед досліджуваних хворих становила 3,5 [2,0; 4,5] бали, що свідчить про загальну помірну інвалідизацію обстеженої популяції хворих на РС
4. Розроблено та систематизовано комплекс методів оцінки клінічного стану хворих на РС, включаючи аналіз демографічних показників, характеристику перебігу захворювання та ступеня неврологічного дефіциту.
5. Розроблено протокол молекулярно-генетичного дослідження, що включає аналіз поліморфізмів генів MTHFR (rs1801133, rs1801131) та RFC (rs1051266), NOS3 - 4a/4b з метою оцінки їхнього потенційного внеску у патогенез РС. Запропоновано методику визначення рівнів вітаміну D, вітаміну B12, фолієвої кислоти та гомоцистеїну у хворих на РС для подальшого аналізу їхньої ролі у розвитку та прогресуванні захворювання.
6. Розроблено концептуальну модель статистичної обробки даних, що включає аналіз нормальності розподілу змінних, використання параметричних та непараметричних методів порівняння, кореляційний аналіз та багатофакторне статистичне моделювання. Запропоновано алгоритм оцінки факторів ризику та їхньої асоціації з клінічними характеристиками РС на основі розрахунку відношення шансів (OR) та відносного ризику (RR).
7. Розроблений у рамках дослідження методологічний підхід дозволяє стандартизувати оцінку генетичних, біохімічних та клінічних параметрів у

хворих на РС, що створює основу для подальшого аналізу отриманих результатів, встановлення патогенетичних взаємозв'язків та розробки персоналізованих діагностичних підходів.

РОЗДІЛ 3
ДЕПРЕСИВНІ І ТРИВОЖНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

У ході проведеного дослідження оцінили психоемоційний стан у 103 хворих на РС віком від 18 до 69 років (медіана віку (Me) 39 років, розмах у межах 25% і 75% перцентилів [Q1; Q3] – від 32 до 48 років) із загальної вибірки обстежених хворих. Усі пацієнти були поділені на групи за статтю, віком, сімейним анамнезом та ступенем тяжкості хвороби за шкалою EDSS.

За статтю було сформовано 2 групи: 68 жінок (66,02%) віком 39 [32; 49] років та 35 чоловіків (33,98%) віком 35 [31,5; 43] років. Серединна тяжкість за шкалою EDSS у жінок склала 3,5 [1,9; 4] балів, у чоловіків – 3 [2; 5] бали (p>0,05). Клініко-анамнестичні дані цих двох груп наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Клініко-анамнестичні дані хворих на РС залежно від статі (%)

Показники	Жінки (n=68)			Чоловіки (n=35)			p (χ2)
	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ	
Вік							
Юний (18-24 років)	7	10,29	4,26-18,57	3	8,57	1,72-19,93	0,78
Молодий (25-44 років)	38	55,88	44,03-67,41	25	71,43	55,57-84,96	0,13
Середній (45-65 років)	22	32,35	21,83-43,86	7	20,00	8,62-34,64	0,19
Похилий (66-70 років)	1	1,47	0-5,67	0	0		0,47
Сімейний випадок							
Так	17	25,00	15,51-35,90	3	8,57	1,72-19,93	0,046
Ні	51	75,00	64,1-84,49	32	91,43	80,07-98,28	0,046
Хворий на розсіяний склероз родич							
Мати	6	8,82	3,30-16,66	2	5,71	0,57-15,67	0,58
Батько	2	2,94	0,29-8,24	0	0		0,31
Син	2	2,94	0,29-8,24	0	0		0,31
Дочка	2	2,94	0,29-8,24	0	0		0,31
Рідна сестра	2	2,94	0,29-8,24	1	2,86	0-10,84	0,98
Брат	1	1,47	0-5,67	0	0		0,47
Невідомо	2	2,94	0,29-8,24	0	0		0,31
Ступінь тяжкості за шкалою EDSS							
Легкий 0-3 бали	33	48,53	36,8-60,34	21	60,00	43,52-75,39	0,27
Середній 3,5-5 балів	25	36,76	25,78-48,49	6	17,14	6,67-31,19	0,04
Тяжкий 5,5-9 балів	10	14,71	7,36-24,04	8	22,86	10,67-37,99	0,30

Як видно з таблиці 3.1, суттєвих відмінностей у цих двох групах за віком не виявлено (p>0,05). Проте, є відмінності за сімейним анамнезом: у жінок суттєво частіше були родичі з діагнозом РС (25,00% при 95% довірчому інтервалі (ДІ) від 15,51% до 35,90%), ніж у чоловіків (8,57 (1,72-19,93)%, p=0,046). Також достовірно частіше (p=0,04) жінки мали середню ступінь тяжкості за шкалою EDSS, ніж чоловіки: 36,76 (25,78-48,49)% проти 17,14 (6,67-31,19)%, відповідно.

Розподіл хворих на РС за віком проводили згідно рекомендацій ВООЗ: юний – 18-24 рр. (n=10, 9,71%), молодий – 25-44 рр. (n=63, 61,17%), середній – 45-65 рр. (n=29, 28,16%), похилий– старші 65 років (1 хворий (0,97%), вік 69 р.) (табл. 3.2).

За статтю суттєвих відмінностей у цих чотирьох групах не було виявлено (p>0,05).

Найчастіше РС був ще й у інших членів сім'ї у хворих юного віку, зокрема у практично кожного третього (30,00 (7,10-60,34)%) хворого на РС у віці 18-24 років була хворою і мати, тоді як у хворих більш старших груп таких зв'язків із матір'ю було суттєво менше або й взагалі відсутні (p<0,05).

Також хворі юного віку мали найнижчі медіанні бали тяжкості за шкалою EDSS (1,5 [1,5; 1,9] бали) порівняно з хворими молодого віку (3 [2; 4,5] бали, p=0,01), середнього віку (3,5 [3; 4] бали, p=0,001) та похилого віку (3,5 бали, p=0,18). Відповідно й найбільше число хворих юного віку мали легкий ступінь тяжкості РС за шкалою EDSS (90,0 (65,13-99,99)%) порівняно з хворими молодого (55,56 (43,24-67,53)%, p=0,04) та середнього віку (34,48 (18,58-52,42)%, p=0,002). Середній ступінь тяжкості РС за шкалою EDSS найчастіше був у хворих середнього віку (48,28 (30,60-66,18)%) порівняно з хворими молодого віку (25,40 (15,50-36,78)%, p=0,03).Тяжкий ступінь прояву РС за шкалою EDSS дещо частіше мав місце у хворих молодого віку, проте суттєвих відмінностей із іншими віковими групами не встановлено (p>0,05).

Таблиця 3.2

Клініко-анамнестичні дані хворих на РС залежно від віку (%)

Показники	Юний вік (n=10)			Молодий вік (n=63)			Середній вік (n=29)			Похилий вік (n=1)		p (χ2)					
	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	юний з молодим	юний з середній	юний з похилим	молодий з середнім	молодий з похилим	середній з похилим
Стать																	
Жінки	7	70,0	39,66-92,90	38	60,32	48,05-71,96	22	75,86	58,93-89,40	1	100	0,56	0,71	0,52	0,15	0,42	0,57
Чоловіки	3	30,0	7,10-60,34	25	39,68	28,04-51,95	7	24,14	10,60-41,07	0	0	0,56	0,71	0,52	0,15	0,42	0,57
Сімейний випадок																	
Так	4	40,0	13,40-70,32	10	15,87	7,98-25,84	6	20,69	8,19-37,03	0	0	0,07	0,23	0,43	0,57	0,66	0,61
Ні	6	60,0	29,68-86,60	53	84,13	74,16-92,02	23	79,31	62,97-91,81	1	100	0,07	0,23	0,43	0,57	0,66	0,61
Хворий на розсіяний склероз родич																	
Мати	3	30,0	7,10-60,34	5	7,94	2,61-15,82	0	0		0	0	0,04	0,002	0,52	0,12	0,77	
Батько	1	10,0	0,01-34,87	1	1,59	0-6,11	0	0		0	0	0,13	0,08	0,74	0,50	0,90	
Син	0	0		0	0		2	6,9	0,70-18,74	0	0		0,39		0,04		0,79
Дочка	0	0		1	1,59	0-6,11	1	3,45	0-12,99	0	0	0,69	0,55		0,57	0,90	0,85
Рідна сестра	0	0		2	3,17	0,31-8,88	1	3,45	0-12,99	0	0	0,57	0,55		0,95	0,86	0,85
Брат	0	0		1	1,59	0-6,11	0	0		0	0	0,69			0,50	0,90	
Невідомо	0	0		0	0		2	6,9	0,70-18,74	0	0		0,39		0,04		0,79
Ступінь тяжкості за шкалою EDSS																	
Легкий 0-3 бали	9	90,0	65,13-99,99	35	55,56	43,24-67,53	10	34,48	18,58-52,42	0	0	0,04	0,002	0,03	0,06	0,27	0,47
Середній 3,5-5 балів	0	0		16	25,40	15,50-36,78	14	48,28	30,60-66,18	1	100	0,07	0,006	0,001	0,03	0,09	0,31
Тяжкий 5,5-9 балів	1	10,0	0,01-34,87	12	19,05	10,39-29,58	5	17,24	5,94-32,83	0	0	0,49	0,58	0,74	0,84	0,63	0,65

За даними щодо обтяженого сімейного анамнезу було сформовано 2 групи (табл. 3.3): 20 хворих (19,42%) віком 36 [29; 48] років увійшли в групу, де був підтверджений РС ще у іншого члена сім'ї (група «Так, сімейний випадок»); 83 хворих (80,58%) віком 39 [32; 47,5] років – у групу без зв'язку РС з членами родини (група «Ні, не сімейний випадок»).

Таблиця 3.3

Клініко-анамнестичні дані хворих на РС залежно від сімейного анамнезу по РС (%)

Показники	**Так, сімейний випадок (n=20)**			**Ні, не сімейний випадок (n=83)**			p (χ2)
	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ	
Стать							
Жінки	17	85,00	66,54-96,85	51	61,45	50,79-71,57	0,046
Чоловіки	3	15,00	3,15-33,46	32	38,55	28,43-49,21	0,046
Вік							
Юний	4	20,00	5,86-39,81	6	7,23	2,69-13,74	0,08
Молодий	10	50,00	28,78-71,22	53	63,86	53,28-73,79	0,25
Середній	6	30,00	12,44-51,34	23	27,71	18,67-37,78	0,84
Похилий	0	0,00		1	1,20	0-4,66	0,62
Хворий на розсіяний склероз родич							
Мати	8	40,00	20,16-61,74				
Батько	2	10,00	1,05-26,51				
Син	2	10,00	1,05-26,51				
Дочка	2	10,00	1,05-26,51				
Рідна сестра	3	15,00	3,15-33,46				
Брат	1	5,00	0-18,50				
Невідомо	2	10,00	1,05-26,51				
Ступінь тяжкості за шкалою EDSS							
Легкий 0-3 бали	11	55,00	33,42-75,64	43	51,81	41,1-62,43	0,80
Середній 3,5-5 балів	6	30,00	12,44-51,34	25	30,12	20,78-40,37	0,99
Тяжкий 5,5-9 балів	3	15,00	3,15-33,46	15	18,07	10,59-27,02	0,75

У цих двох групах було встановлено суттєві відмінності за статтю: у групу «Так, сімейний випадок» входило достовірно більше жінок (85,00 (66,54-96,85)%), тоді як в групу «Ні, не сімейний випадок» - чоловіків (38,55 (28,43-49,21)%), p=0,046.

Як видно з таблиці 3.3, за віком та ступенем тяжкості РС за шкалою EDSS не було доведено значимих відмінностей (p>0,05). Медіанний бал тяжкості за шкалою EDSS був однаковий в обох групах: 3 [1,5; 4] бали проти 3 [2; 4,5] балів

відповідно, p=0,51. З-поміж родичів, які також хворіли на РС, найчастішою ця патологія була у матері: 40,00 (20,16-61,74)% від усіх виявлених зв'язків із родиною, найменш поширеною – із братом: лише один випадок (5,00 (0-18,50)%).

За ступенем тяжкості РС за шкалою EDSS було сформовано 3 групи (табл. 3.4): легкий (54 хворих (52,43%) віком 34 [29; 40,8] роки), середньої тяжкості (31 хворих (30,10%) віком 44 [40; 53,5] роки) та тяжкий РС (18 хворих (17,48%) віком 38,5 [33,3; 46,3] років).

Таблиця 3.4

Клініко-анамнестичні дані хворих на РС залежно від ступеня тяжкості за шкалою EDSS (%)

Показники	Легкий ступінь (n=54)			Середньої тяжкості (n=31)			Тяжкий ступінь (n=18)			p (χ2)		
	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95%ДІ	n	P, %	95% ДІ	легка із середньою	легка із тяжкою	середня із тяжкою
Вік												
Юний	9	16,67	8,02-27,67	0			1	5,56	0-20,42	0,02	0,24	0,18
Молодий	35	64,81	51,7-76,88	16	51,61	34,28-68,75	12	66,67	43,91-85,93	0,23	0,89	0,30
Середній	10	18,52	9,39-29,87	14	45,16	28,3-62,62	5	27,78	10,14-50,07	0,01	0,40	0,23
Похилий	0			1	3,23	0-12,19	0			0,18		0,44
Стать												
Жінки	33	61,11	47,87-73,57	25	80,65	65,14-92,39	10	55,56	32,83-77,12	0,06	0,68	0,06
Чоловіки	21	38,89	26,43-52,13	6	19,35	7,61-34,86	8	44,44	22,88-67,17	0,06	0,68	0,06
Сімейний випадок												
Так	11	20,37	10,8-32,03	6	19,35	7,61-34,86	3	16,67	3,55-36,77	0,91	0,73	0,81
Ні	43	79,63	67,97-89,2	25	80,65	65,14-92,39	15	83,33	63,23-96,45	0,91	0,73	0,81
Хворий на розсіяний склероз родич												
Мати	5	9,26	3,06-18,34	3	9,68	1,96-22,34	0			0,95	0,18	0,17
Батько	1	1,85	0-7,11	0			1	5,56	0-20,42	0,45	0,41	0,18
Син	2	3,70	0,36-10,32	0			0			0,28	0,41	
Дочка	1	1,85	0-7,11	1	3,23	0-12,19	0			0,69	0,56	0,44
Рідна сестра	2	3,70	0,36-10,32	0			1	5,56	0-20,42	0,28	0,73	0,18
Брат	0			0			1	5,56	0-20,42		0,08	0,18
Невідомо	0			2	6,45	0,65-17,59	0			0,06		0,27

Згідно даних таблиці 3.4 доведено, що хворі із середнім ступенем тяжкості РС були найстаршими ($p<0,05$). Не було виявлено достовірних відмінностей за статтю та сімейним анамнезом у хворих цих трьох груп.

3.1. Загальна оцінка психоемоційного стану у хворих на розсіяний склероз

Проведене опитування SF-36 103 хворих на РС щодо загального стану їх здоров'я засвідчило, що понад половини (51,46 (41,84-61,02)%) респондентів оцінювали його посередньо, близько третини (28,16 (19,93-37,19)%) – добре. Лише 9 опитуваних були цілком задоволені своїм станом здоров'я: 5,83 (2,15-11,14)% відзначили як дуже добрий стан та 2,91 (0,56-7,02)% як відмінний, тоді як практично кожний десятий (11,65 (6,21-18,52)%) вказав на поганий стан здоров'я.

При порівнянні теперішнього стану здоров'я із тим, який був рік тому, на позитивну динаміку вказали менше третини хворих на РС, а саме: дещо краще, ніж рік тому – 12,62 (6,94-19,69)%, значно краще, ніж рік тому – 14,56 (8,45-21,99)% опитаних. На стан здоров'я приблизно такий же, як і рік тому звернуло увагу 38,83 (29,69-48,40)% хворих, на погіршення стану здоров'я скаржились третина респондентів: дещо гірше, ніж рік тому – 23,30 (15,68-31,91)%, набагато гірше, ніж рік тому – 10,68 (5,48-17,34)% хворих на РС.

Аналіз відповідей хворих на РС на запитання опитувальника PHQ-9 про стан психологічного здоров'я показав, що майже щодня 10,68 (5,48-17,34)% респондентів мали дуже низку зацікавленість або задоволення від звичайних справ (відсутність бажання щось робити), 6,80 (2,77-12,43)% – поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності; 7,77 (3,42-13,69)% – погані (негативні) думки про себе, вважали себе невдахою або розчаровані в собі, або вважали, що не виправдали сподівань своєї родини. Більше половини часу мали дуже низьку зацікавленість або задоволення від звичайних справ 13,59 (7,69-20,85)% опитаних; поганий настрій, пригніченість / відчуття безпорадності або

погані (негативні) думки про себе – 11,65 (6,21-18,52)%, суїцидальні думки (думки про те, що краще було б померти або про те, щоб заподіяти собі шкоду будь-яким чином) – 1,94 (0,19-5,48)% хворих на РС (рис. 3.1).

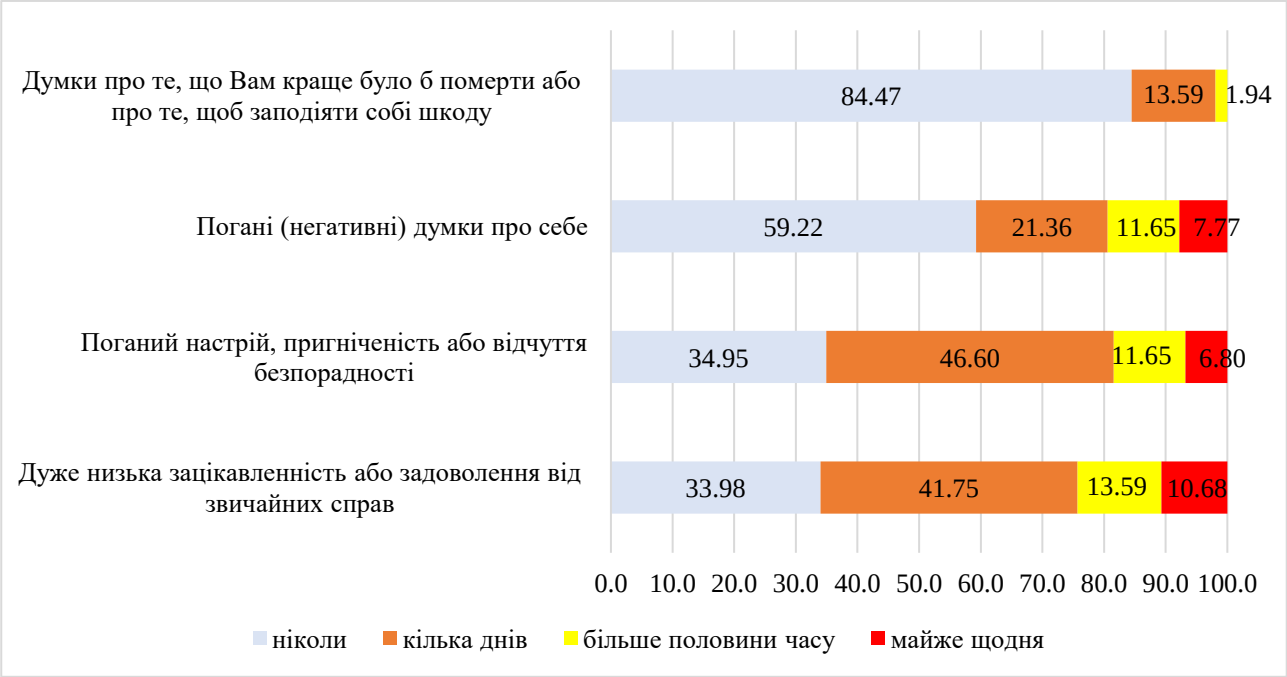


Рисунок 3.1– Розподіл відповідей хворих на РС на запитання опитувальника про психоемоційний стан (%)

Оцінка рівня депресії та тривоги усієї групи хворих на РС за допомогою опитувальника депресії Бека засвідчила, що медіанне значення становило 11 [8,00; 18,50] балів (при мінімальному значенні 1 бал та максимальному 38 балів). Таким чином, серед опитуваних 59,22 (49,62-68,48)% не мали депресії (0-13 балів), і відповідно 40,78 (31,52-50,38)% – мали, з них у 22,33 (14,85-30,84)% діагностовано легку депресію (від 14 до 19 балів), у 12,62 (6,94-19,69)% – помірну депресію (від 20 до 28 балів) та у 5,83 (2,15-11,14)% – тяжку депресію (від 29 до 38 балів).

За результатами оцінки за шкалою HADS медіанні бали знаходились на межі норми: 7,0 [4,5; 10,0] балів (від 0 до 19 балів) за шкалою тривоги та 7,0 [4,0; 10,0] балів (від 0 до 19 балів) за шкалою депресії. З-поміж усіх опитуваних близько половини (44,66%) мали діагностовану тривогу: 21,36 (14,03-29,76)%

субклінічно виражену тривогу (8-10 балів) та 23,30 (15,68-31,91)% клінічно виражену тривогу (11 балів і більше). Депресія, за даними опитувальника, мала місце у 41,75% респондентів: у 20,39 (13,21-28,67)% – субклінічно виражена депресія (8-10 балів) та у 21,36 (14,03-29,76)% – клінічно виражена депресія (11 балів і більше).

3.2. Зміни психоемоційного стану у хворих на розсіяний склероз залежно від статі

Аналіз оцінки стану здоров'я у обстежених нами жінок (n=68) та чоловіків (n=35) показав, що в обох групах найчастішою відповіддю на запитання «Загалом як би ви оцінили стан Вашого здоров'я?» була «Посередній стан здоров'я»: 54,41 (42,56-66,01)% жінок та 45,71 (29,74-62,15)% чоловіків (p>0,05) (рис. 3.2).

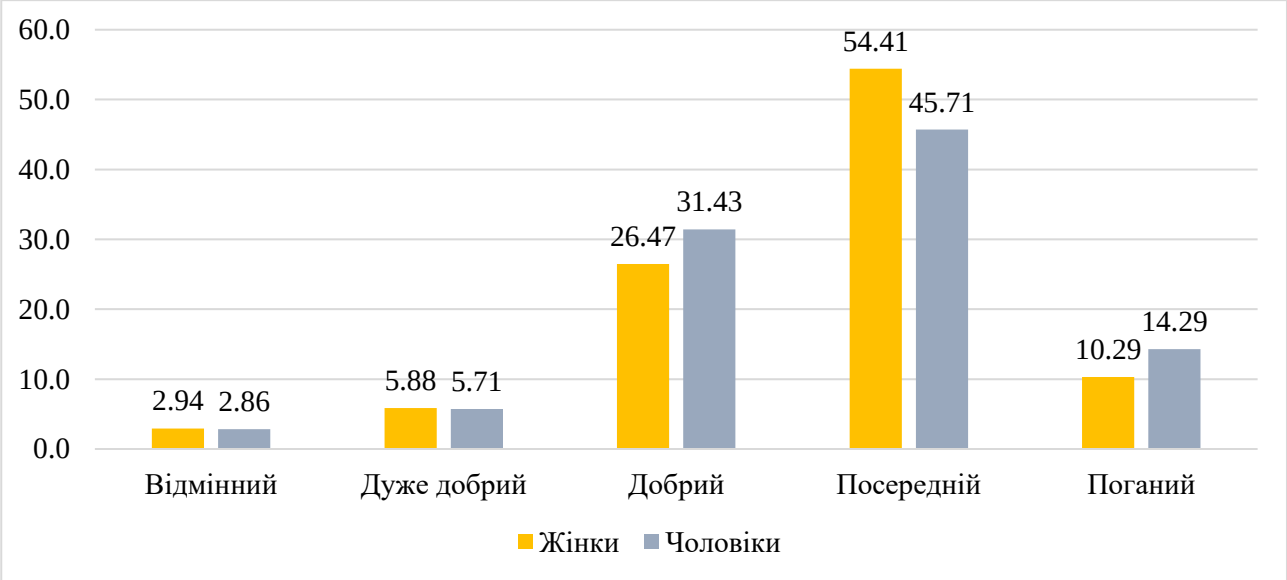


Рисунок 3.2 – Загальна оцінка психоемоційного стану у хворих на РС залежно від статі (%)

Щодо інших відповідей, то суттєвих відмінностей у групах за статтю не виявлено (p>0,05), проте слід відзначити, що на поганий стан здоров'я вказало дещо більше чоловіків, ніж жінок: 14,29 (4,85-27,61)% проти 10,29 (4,26-18,57)% відповідно, тоді як на добрий стан, навпаки, – більше жінок, ніж чоловіків: 26,47

(16,74-37,52)% проти 31,43 (17,34-47,54)% відповідно (p>0,05).

На думку хворих на РС, найчастіше їх стан здоров'я був без змін у порівнянні з минулим роком у 35,29 (24,46-46,96)% жінок та 45,71 (29,74-62,15)% чоловіків (p>0,05) (рис. 3.3).

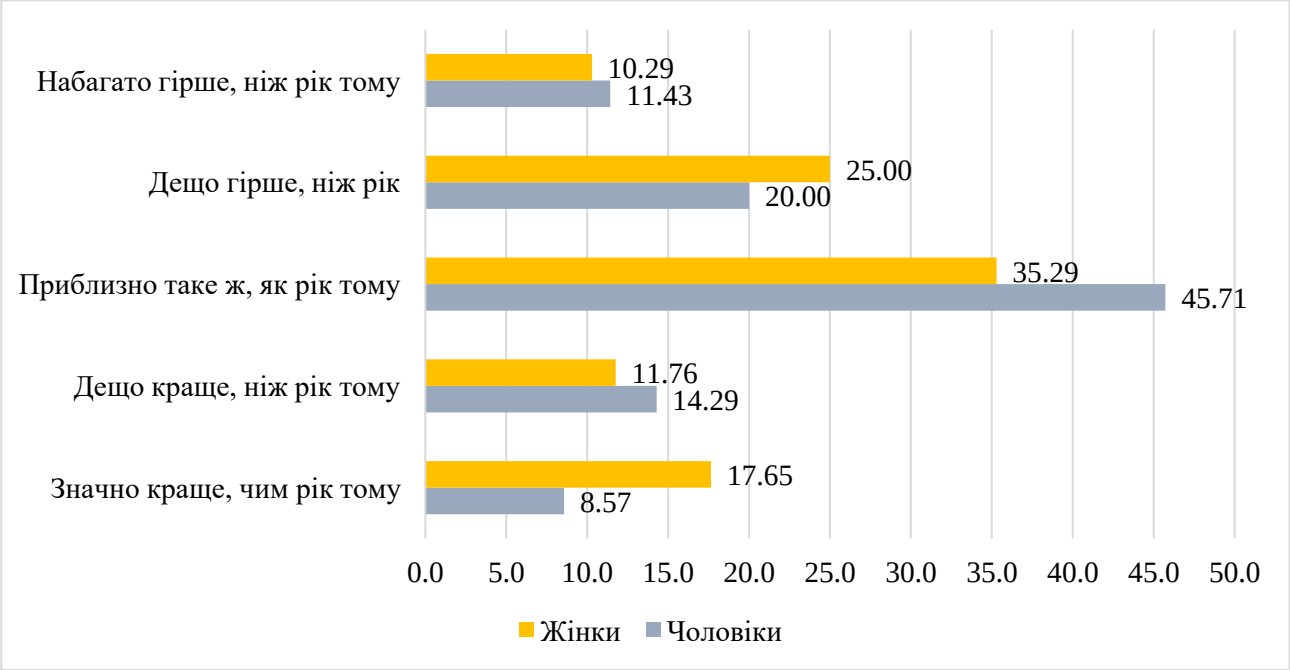


Рисунок 3.3 – Загальна оцінка психоемоційного стану у хворих на РС різної статі порівняно з минулим роком (%)

Незначне покращення стану здоров'я було у 11,76 (5,25-20,43)% жінок та 14,29 (4,85-27,61) % чоловіків (p>0,05), суттєве покращення – 17,65 (9,58-27,53)% жінок та 8,57 (1,72-19,93)% чоловіків (p>0,05). На погіршення стану вказало близько третини опитуваних з кожної групи, а саме: дещо гірше, ніж рік тому – 25,00 (15,51-35,90)% жінок та 20,00 (8,62-34,64)% чоловіків; набагато гірше, ніж рік тому – 10,29 (4,26-18,57)% жінок та 11,43 (3,18-23,87)% чоловіків (p>0,05).

Оцінка психоемоційного стану хворих на РС показала, що дуже низька зацікавленість або задоволення від звичайних справ (відсутність бажання щось робити), яка була майже щодня, незначно частіше мала місце у жінок (11,76 (5,25-20,43)%), ніж у чоловіків (8,57 (1,72-19,93)%, p>0,05), тоді як більше половини часу, навпаки, – у чоловіків: 14,29 (4,85-27,61) проти 13,24 (6,29-22,25)%

відповідно, p>0,05 (рис. 3.4).

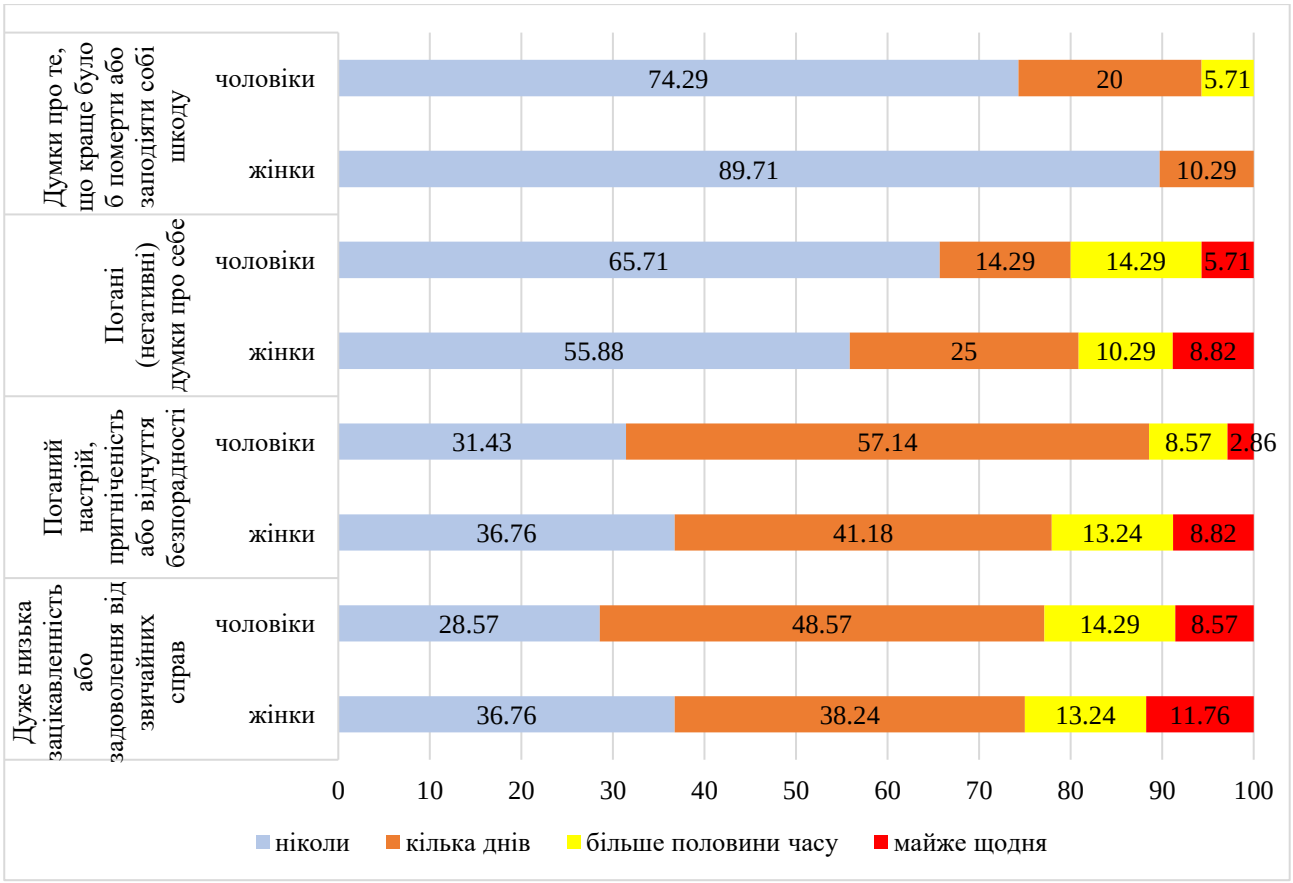


Рисунок 3.4 – Загальна оцінка зацікавленості або задоволення від звичайних справ у хворих на РС залежно від статі (%)

Поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності майже щодня турбували втричі частіше (p>0,05) жінок, ніж чоловіків: 8,82 (3,30-16,66)% та 2,86 (0-10,84)% відповідно, так само як і при тривалості цих проблем більше половини часу – у 1,5 рази частіше у жінок: 13,24 (6,29-22,25)% проти 8,57 (1,72-19,93)% у чоловіків, p>0,05.

Погані (негативні) думки про себе, коли хворий на РС вважав себе невдахою або був розчарований в собі чи вважав, що не виправдав сподівань своєї родини, практично щодня мали дещо більше жінок (8,82 (3,30-16,66)%), ніж чоловіків 5,71 (0,57-15,67)%, p>0,05; більше половини часу, навпаки, – частіше зустрічались у чоловіків: 14,29 (4,85-27,61)% проти 10,29 (4,26-18,57)% жінок (p>0,05).

Суїцидальні думки по типу «краще було б померти або про те, щоб заподіяти собі шкоду будь-яким чином» зустрічались значно частіше серед чоловіків. Зокрема, більше половину часу їх мали двоє чоловіків (5,71 (0,57-15,67)%), серед жінок із такою частотою ці думки не зустрічались (p=0,047); кілька днів на місяць їх мав кожний п'ятий чоловік (20,00 (8,62-34,64)%) та кожна десята жінка (10,29 (4,26-18,57)%), p>0,05; взагалі ніколи – 74,29 (58,75-87,18)% чоловіків та 89,71 (81,43-95,74)% жінок, p=0,04.

За даними опитувальника депресії Бека не було встановлено суттєвих відмінностей у групах хворих різної статі (p>0,05): медіанні значення депресії у жінок – 11 [8; 17] балів, у чоловіків – 12 [7; 19,5] балів (таб.3.5).

Таблиця 3.5

Поширеність депресії за опитувальником Бека у хворих на РС залежно від статі (%)

Показники	**Жінки (n=68)**			**Чоловіки (n=35)**			p (χ2)
	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ	
Норма / без депресії	41	60,29	48,48-71,53	20	57,14	40,66-72,85	0,76
Легка депресія	17	25,00	15,51-35,90	6	17,14	6,67-31,19	0,36
Помірна депресія	6	8,82	3,30-16,66	7	20,00	8,62-34,64	0,11
Тяжка депресія	4	5,88	1,58-12,66	2	5,71	0,57-15,67	0,97

Водночас, слід відзначати, що якщо легка депресія (14-19 балів) зустрічалась дещо частіше у жінок: її мала кожна четверта жінка: 25,00 (15,51-35,90)% проти 17,14 (6,67-31,19)% у чоловіків, то помірна депресія (20-28 балів) була у 2,3 рази (p>0,05) більш поширена у чоловіків: її мав кожний п'ятий чоловік: 20,00 (8,62-34,64)% проти 8,82 (3,30-16,66)% жінок. Тяжка форма депресії (29-63 бали) зустрічалася практично однаково в обох групах: у 5,88 (1,58-12,66)% жінок та у 5,71 (0,57-15,67)% чоловіків.

Аналіз результатів оцінювання хворих на РС за госпітальною шкалою тривоги і депресії показав відсутність суттєвих відмінностей за статтю (p>0,05): медіанні бали тривоги були на рівні 7 [5; 9,3] балів у жінок та 7 [4; 11] балів у чоловіків; медіанні бали депресії: 6 [3,8; 10] балів у жінок та 7 [4,5; 10] балів у чоловіків. Субклінічно виражена тривога (8-10 балів) дещо частіше мала місце у

жінок: 22,06 (13,08-32,61)%, ніж у чоловіків: 20,00 (8,62-34,64)% (p>0,05). Слід відзначити, що клінічно виражену тривогу (11 і більше) мали близько третини чоловіків (28,57 (15,04-44,43)%) та кожна п'ята жінка (20,59 (11,89-30,94)%), p>0,05 (табл. 3.6), хоча ці відмінності не мали характеру достовірно значимих.

Таблиця 3.6

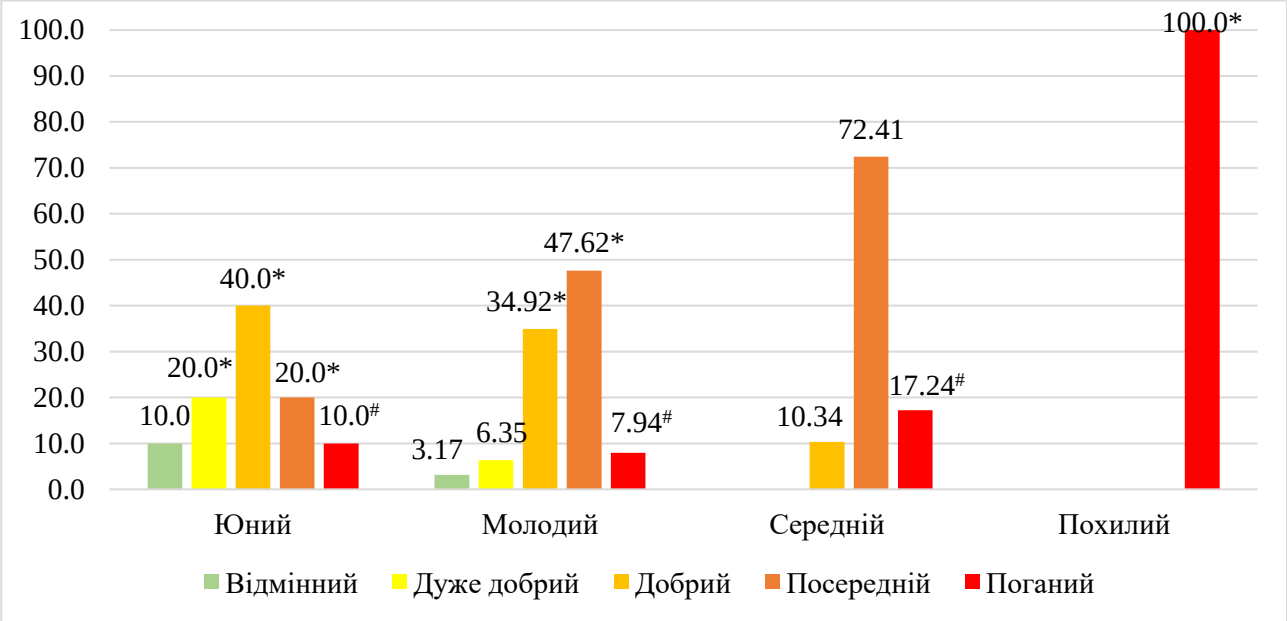
Поширеність тривоги і депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії у хворих на РС залежно від статі (%)

Показники	Жінки (n=68)			Чоловіки (n=35)			p (χ2)
	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ	
Госпітальна шкала тривоги							
Норма	39	57,35	45,5-68,79	18	51,43	35,09-67,61	0,57
Субклінічно виражена тривога	15	22,06	13,08-32,61	7	20,00	8,62-34,64	0,81
Клінічно виражена тривога	14	20,59	11,89-30,94	10	28,57	15,04-44,43	0,36
Госпітальна шкала депресії							
Норма	42	61,76	49,99-72,88	19	54,29	37,85-70,26	0,46
Субклінічно виражена депресія	11	16,18	8,46-25,80	9	25,71	12,82-41,25	0,25
Клінічно виражена депресія	15	22,06	13,08-32,61	7	20,00	8,62-34,64	0,81

Оцінювання розподілу за статтю показників госпітальної шкали депресії показало зворотній результат: субклінічно виражена депресія (8-10 балів) частіше зустрічалась у чоловіків (25,71 (12,82-41,25)%), ніж у жінок (16,18 (8,46-25,80)%), p>0,05, тоді як клінічно виражена депресія (11 і більше) була більш поширена у жінок: 22,06 (13,08-32,61)% проти 20,00 (8,62-34,64)% чоловіків (p>0,05), хоча ці відмінності не мали характеру достовірно значимих.

3.3. Вираженість тривоги і депресії у хворих на розсіяний склероз різного віку

За результатами опитування щодо стану здоров'я хворих на РС різних вікових груп встановлено, що хворі юної вікової групи (18-24 рр.) у переважній кількості (70%) вважали, що мають хороший стан здоров'я і лише 20,0 (2,35-48,82)% з них – посередній стан (p=0,004 з середнім віком) та 10,0 (0,01-34,87)% – поганий стан здоров'я (p=0,03 з похилим віком) (рис.3.5).



Примітка: * - p<0,05 у порівнянні з середнім віком

- p<0,05 у порівнянні з похилим віком

Рисунок 3.5 – Загальна оцінка психоемоційного стану у хворих на РС залежно від віку (%)

З-поміж хворих молодого віку (25-44 рр.) близько половини самооцінили свій стан здоров'я як посередній (47,62 (35,48-59,90)%, p=0,03 з середнім віком) та 5 хворих (7,94 (2,61-15,82)%, p=0,002 з похилим віком) як поганий стан здоров'я.

Переважна більшість хворих на РС середнього віку (45-65 рр.) (72,41 (55,04-86,86)%) мали посередній стан здоров'я, що було найвищим показником порівняно з іншими віковими групами (p<0,05 з юним та молодим віком). Практично кожний шостий хворий цього віку мав поганий стан здоров'я: 17,24 (5,94-32,83)% (p=0,04 з похилим віком).

Хворі похилої вікової групи (69 років) вказували на поганий стан здоров'я (p<0,05) порівняно з іншими віковими групами.

Порівняння стану здоров'я хворих на РС на момент опитування із їх минулорічним станом показало, що покращення стану здоров'я відбувалось

найчастіше у юній віковій групі (60% респондентів), проте доведеної різниці з іншими віковими групами не встановлено (p>0,05). Стан здоров'я на рівні минулорічного найбільш часто зустрічався у молодій віковій групі (42,86 (30,98-55,17)%), дещо менше – у середній віковій групі (37,93 (21,45-55,99)%, p>0,05) та найменше на це вказало (20,0 (2,35-48,82)%) осіб юного віку (p>0,05) (рис. 3.6).

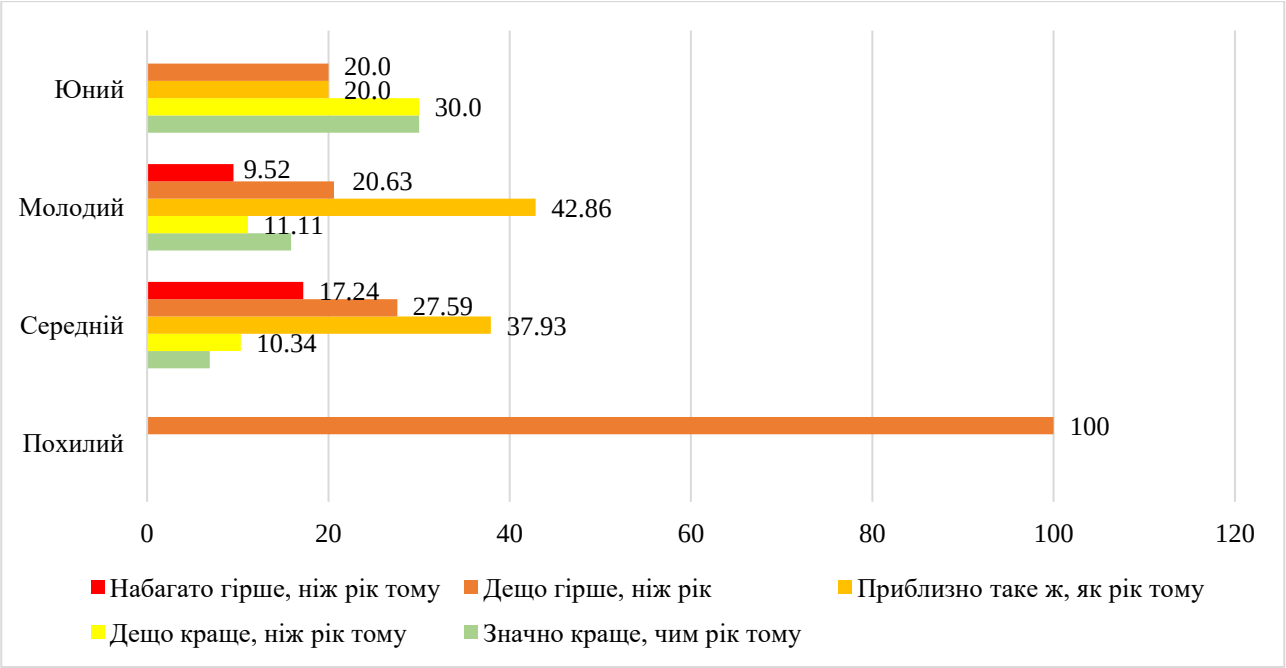


Рисунок 3.6 – Загальна оцінка психоемоційного стану у хворих на РС різного віку порівняно з минулим роком (%)

Незначне погіршення стану здоров'я у порівнянні з минулим роком відчув один хворий старшої вікової групи (100%), окрім того 20,0 (2,35-48,82)% осіб юного віку, 20,63 (11,63-31,42)% осіб молодого віку та 27,59 (13,14-44,96)% середнього віку (p>0,05). Набагато гірше себе стали почувати 17,24 (5,94-32,83)% хворих середнього віку та 9,52 (3,58-17,93)% хворих молодого віку (p>0,05).

Результати опитування хворих на РС різного віку щодо задоволеності від виконання щоденних справ представлено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Оцінка зацікавленості або задоволеності від звичайних справ у хворих на РС залежно від віку (%)

Показники	Юний вік (n=10)			Молодий вік (n=63)			Середній вік (n=29)			Похилий вік (n=1)		p (χ2)					
	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	юний з молодим	юний з середній	юний з похилим	молодий з середнім	молодий з похилим	середній з похилим
Дуже низька зацікавленість або задоволення від звичайних справ (відсутність бажання щось робити)																	
ніколи	5	50,0	20,96-79,04	22	34,92	23,73-47,03	8	27,59	13,14-44,96	0		0,36	0,19	0,34	0,49	0,47	0,54
кілька днів	3	30,0	7,10-60,34	27	42,86	30,98-55,17	13	44,83	27,46-62,87	0		0,44	0,41	0,52	0,86	0,39	0,37
більше половини часу	0			10	15,87	7,98-25,84	3	10,34	2,10-23,78	1	100	0,18	0,29	0,001	0,48	0,03	0,01
майже щодня	2	20,0	2,35-48,82	4	6,35	1,71-13,63	5	17,24	5,94-32,83	0		0,14	0,84	0,62	0,10	0,79	0,65
Поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності																	
ніколи	4	40,0	13,40-70,32	21	33,33	22,32-45,36	11	37,93	21,45-55,99	0		0,68	0,91	0,43	0,67	0,48	0,44
кілька днів	3	30,0	7,10-60,34	33	52,38	40,10-64,52	12	41,38	24,41-59,48	0		0,19	0,52	0,52	0,33	0,30	0,41
більше половини часу	1	10,0	0,01-34,87	7	11,11	4,61-19,97	4	13,79	3,89-28,44	0		0,92	0,76	0,74	0,71	0,72	0,69
майже щодня	2	20,0	2,35-48,82	2	3,17	0,31-8,88	2	6,90	0,70-18,74	1	100	0,03	0,24	0,09	0,42	<0,001	0,002
Погані (негативні) думки про себе. Ви вважаєте себе невдахою або розчаровані в собі, або вважаєте, що не виправдали сподівань своєї родини																	
ніколи	5	50,0	20,96-79,04	38	60,32	48,05-71,96	18	62,07	44,01-78,55	0		0,54	0,50	0,34	0,87	0,22	0,21
кілька днів	0			16	25,40	15,50-36,78	6	20,69	8,19-37,03	0		0,07	0,12		0,62	0,56	0,61
більше половини часу	3	30,0	7,10-60,34	6	9,52	3,58-17,93	2	6,90	0,70-18,74	1	100	0,07	0,06	0,17	0,68	0,004	0,002
майже щодня	2	20,0	2,35-48,82	3	4,76	0,93-11,34	3	10,34	2,10-23,78	0		0,08	0,43	0,62	0,31	0,82	0,73
Думки про те, що Вам краще було б померти або про те, щоб заподіяти собі шкоду будь-яким чином																	
ніколи	8	80,0	51,18-97,65	52	82,54	72,27-90,83	27	93,10	81,26-99,30	0		0,85	0,24	0,09	0,18	0,04	0,002
кілька днів	1	10,0	0,01-34,87	10	15,87	7,98-25,84	2	6,90	0,70-18,74	1	100	0,63	0,75	0,03	0,23	0,03	0,002
більше половини часу	1	10,0	0,01-34,87	1	1,59	0-6,11	0			0		0,13	0,08	0,74	0,50	0,90	
майже щодня	0			0			0			0							

Встановлено, що порівняно часто дуже низку зацікавленість або задоволення від звичайних справ щодня мали хворі юного (20,0 (2,35-48,82) %) та середнього віку (17,24 (5,94-32,83) %), p>0,05. Відсутність бажання щось робити майже половину часу була притаманна одному хворому старшої вікової групи (100%, p<0,05 з іншими групами), а також кожному шостому хворому молодого віку (15,87 (7,98-25,84) %) та кожному десятому хворому середнього віку (10,34 (2,10-23,78) %).

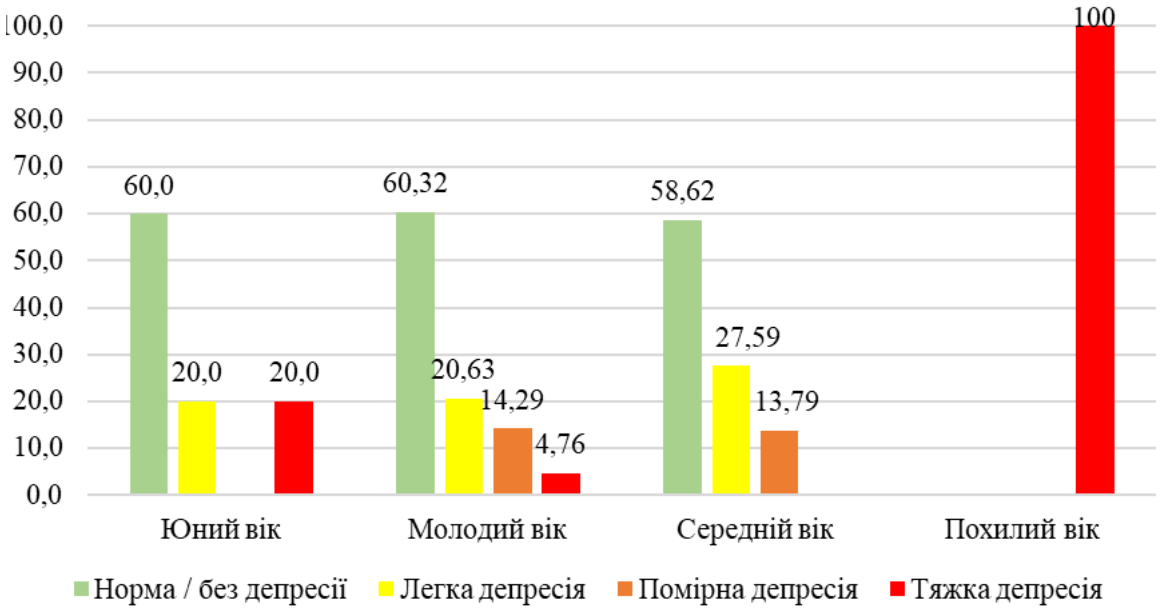
Поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності майже щодня відчували хворі старшого віку (100%, p<0,01 порівняно із хворими молодого та середнього віку), а також кожний п'ятий хворий юного віку (20,0 (2,35-48,82)%, p=0,03 порівняно з хворими молодого віку). Такі відчуття більше половини часу мали від 10,0% до 13,79% хворих усіх груп, окрім старшої (p>0,05).

Найбільш часто погані (негативні) думки про себе, пов'язані з розчаруванням в собі чи не виправданнями сподівань своєї родини, майже щодня мав кожний п'ятий хворий юного віку (20,0 (2,35-48,82)%) та кожний десятий хворий середнього віку (10,34 (2,10-23,78)%), p>0,05. Більше половини часу такі думки були притаманні суттєво частіше одному хворому старшого віку (100%, p<0,01 із хворими молодого та середнього віку). Слід також відзначити, що близько третини хворих юного віку (30,0 (7,10-60,34)%, p>0,05) також мали подібні думки більше половини часу.

Думки про те, що краще було б померти або про те, щоб заподіяти собі шкоду будь-яким чином були властиві по одному хворому з юної та молодої вікових груп (p>0,05). Кілька днів про це думав один хворий похилого віку (p<0,05 з усіма групами), а також 15,87 (7,98-25,84)% хворих молодого віку, 10,0 (0,01-34,87)% осіб юного віку та 6,90 (0,70-18,74)% хворих середнього віку.

За результатами анкетування хворих на РС за допомогою опитувальника депресії Бека встановлено, що найвищий рівень депресії (тяжка форма) діагностовано у одного хворого похилого віку (34 бали). Значно нижчими були медіанні бали депресії у інших вікових групах, проте суттєвої різниці між групами не доведено (p>0,05). Зокрема, 11 [5; 18,3] балів у хворих юного віку, 11

[8;18 5] балів у хворих молодого віку та 13 [8;17] балів у хворих середнього віку. (рис.3.7).



Примітка: * - p<0,05 у порівнянні з похилим віком

Рисунок 3.7 – Поширеність депресії за опитувальником Бека у хворих на РС залежно від віку (%)

Аналіз поширеності депресії у різних вікових групах показав легку депресію у кожного п'ятого юного хворого (20 (2,35-48,82)%) та хворого молодого віку (20,63 (11,63-31,42)%), а також у 27,59 (13,14-44,96)% хворих середнього віку (p>0,05) .

Помірну форму депресії мав кожний сьомий хворий молодого (14,29 (6,82-23,92)%) та середнього віку (13,79 (3,89-28,44)%), p>0,05. Тяжкою формою депресії страждав один хворий старшого віку (100%, p<0,001 з молодшим та середнім віком), а також кожний п'ятий хворий юного віку (20 (2,35-48,82)%) та кожний сьомий (13,79 (3,89-28,44)%) хворий молодого віку.

Оцінка даних опитування хворих на РС за госпітальною шкалою тривоги і депресії показала, що медіанні бали тривоги і депресії не мали суттєвих відмінностей у різних вікових групах (p>0,05) (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

Поширеність тривоги і депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії у різних вікових групах хворих на РС (%)

Показники	Юний вік (n=10)			Молодий вік (n=63)			Середній вік (n=29)			Похилий вік (n=1)		p (χ2)					
	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	юний з молодим	юний з середній	юний з похилим	молодий з середнім	молодий з похилим	середній з похилим
Госпітальна шкала тривоги																	
Норма	7	70,0	39,66-92,90	35	55,56	43,24-67,53	15	51,72	33,82-69,40	0		0,39	0,31	0,17	0,73	0,27	0,31
Субклінічно виражена тривога	0			13	20,63	11,63-31,42	9	31,03	15,81-48,75	0		0,11	0,04		0,28	0,61	0,51
Клінічно виражена тривога	3	30,0	7,10-60,34	15	23,81	14,19-35,01	5	17,24	5,94-32,83	1	100	0,67	0,39	0,17	0,48	0,08	0,04
Госпітальна шкала депресії																	
Норма	8	80,0	51,18-97,65	37	58,73	46,43-70,50	15	51,72	33,82-69,40	0		0,20	0,12	0,09	0,53	0,24	0,31
Субклінічно виражена депресія	0			14	22,22	12,90-33,23	7	24,14	10,60-41,07	0		0,10	0,09		0,84	0,59	0,57
Клінічно виражена депресія	2	20,0	2,35-48,82	12	19,05	10,39-29,58	7	24,14	10,60-41,07	1	100	0,94	0,79	0,09	0,58	0,046	0,09

Зокрема, медіанні бали тривоги у юній віковій групи були на рівні 5,5 [5; 10] балів, у молодій – 7 [5; 10] балів, у середній – 7 [4; 9] балів та у одного хворого старшого віку – 11 балів. Медіанні бали депресії за цією шкалою мали наступний розподіл у вікових групах: у хворих юного віку – 3,5 [0,5; 5] бали, молодого віку – 7 [3,5; 9,5] балів, середнього віку – 7 [5; 10] балів, у хворого старшого віку – 13 балів.

Аналіз за частотою поширеності тривоги у вікових групах засвідчив наявність субклінічно вираженої тривоги у практично третини хворих середнього віку (31,03 (15,81-48,75)%, p=0,04 порівняно з юним віком).

Також таку форму тривоги мав кожний п'ятий хворий молодого віку (20,63 (11,63-31,42)%, p>0,05). Клінічно виражена тривога була діагностована у одного хворого старшого віку (100,0%, p=0,04 з середнім віком), а також у 30,0 (7,10-60,34)% хворих юного віку, у 23,81 (14,19-35,01)% хворих молодого віку та у 17,24 (5,94-32,83)% хворих середнього віку.

Субклінічно виражена депресія була поширеною у 24,14 (10,60-41,07)% хворих середнього віку та у 22,22 (12,90-33,23)% хворих молодого віку (p>0,05). Клінічно виражена депресія підтверджена у хворого старшого віку (100,0%, p=0,046 порівняно з хворими молодого віку), а також була значно поширена у середній віковій групі (24,14 (10,60-41,07)%), у юній віковій групі (20,0 (2,35-48,82) %) і найменше випадків – у молодій віковій групі (19,05 (10,39-29,58)%).

3.4. Динаміка показників психоемоційного стану у хворих на розсіяний склероз залежно від сімейного анамнезу по розсіяному склерозу

Самооцінювання загального стану здоров'я хворими на РС різних груп за сімейним випадком показало відсутність суттєвих відмінностей поміж групами з різним сімейним анамнезом: у хворих з сімейним випадком (n=20) та без нього (n=83) (p>0,05) (рис. 3.8).

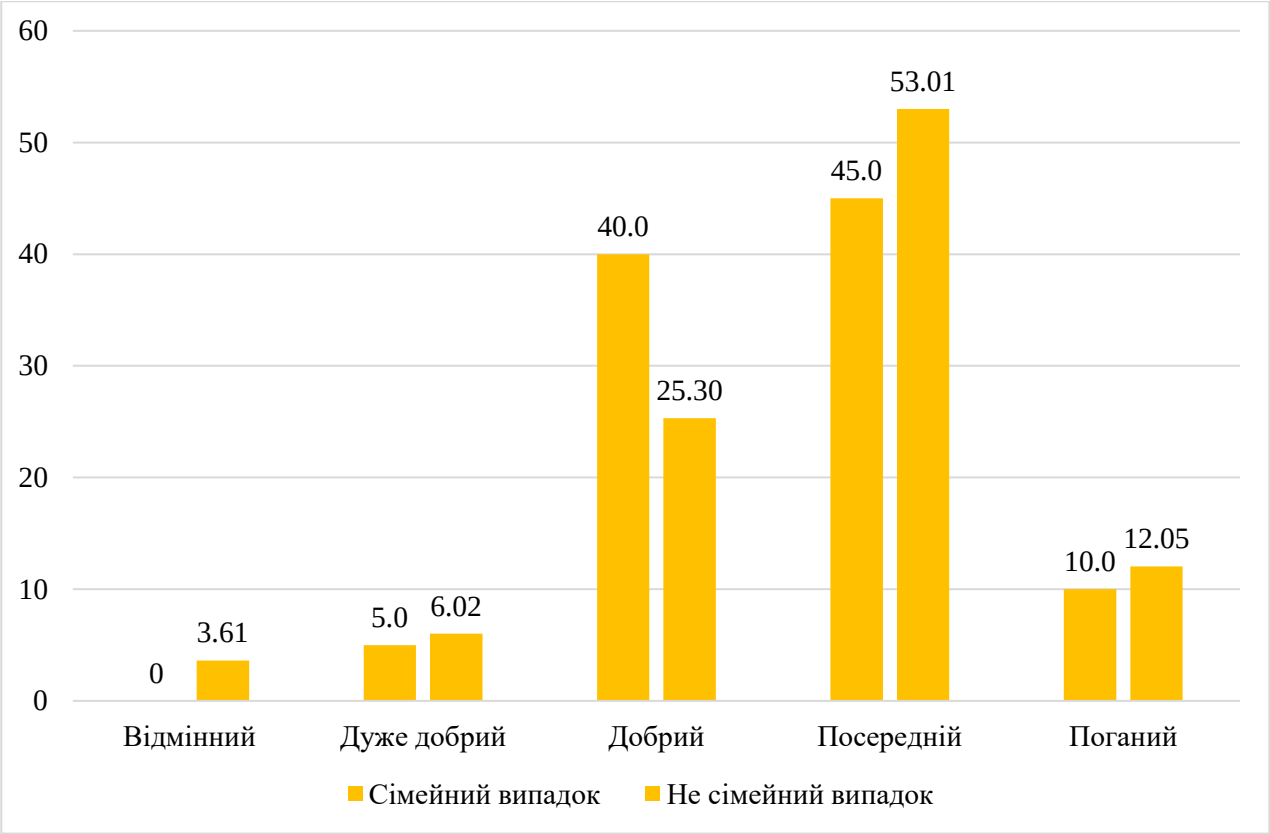


Рисунок 3.8 – Загальна оцінка психоемоційного стану у хворих на РС залежно від сімейного анамнезу (%)

Водночас, слід відзначити, що в цілому хворі на РС, які мали родичів з РС, вважали, що почуваються краще, ніж хворі, які не були пов'язані з сімейним випадком: добрий стан здоров'я – у 40,00 (20,16-61,74)% хворих з сімейним випадком та у 25,30 (16,59-35,15)% без зв'язку з сімейним випадком, тоді як посередній стан здоров'я відповідно – у 45,00 (24,36-66,58)% та у 53,01 (42,29-63,60)% і поганий стан – у 10,00 (1,05-26,51)% та у 12,05 (5,97-19,87)% відповідно ($p>0,05$).

Так само не було доведеної різниці між показниками обох груп, отриманими при порівнянні здоров'я на момент опитування зі здоров'ям рік тому, хоча у групі хворих, пов'язаних із сімейним випадком, найчастішою була відповідь «дещо гірше як рік тому» - понад третина відповідей (35,00 (16,18-56,66)%), а у групі, не пов'язаній із сімейним випадком – «приблизно таке ж, як рік тому» (43,37 (32,95-54,11)%), $p>0,05$ (рис. 3.9).

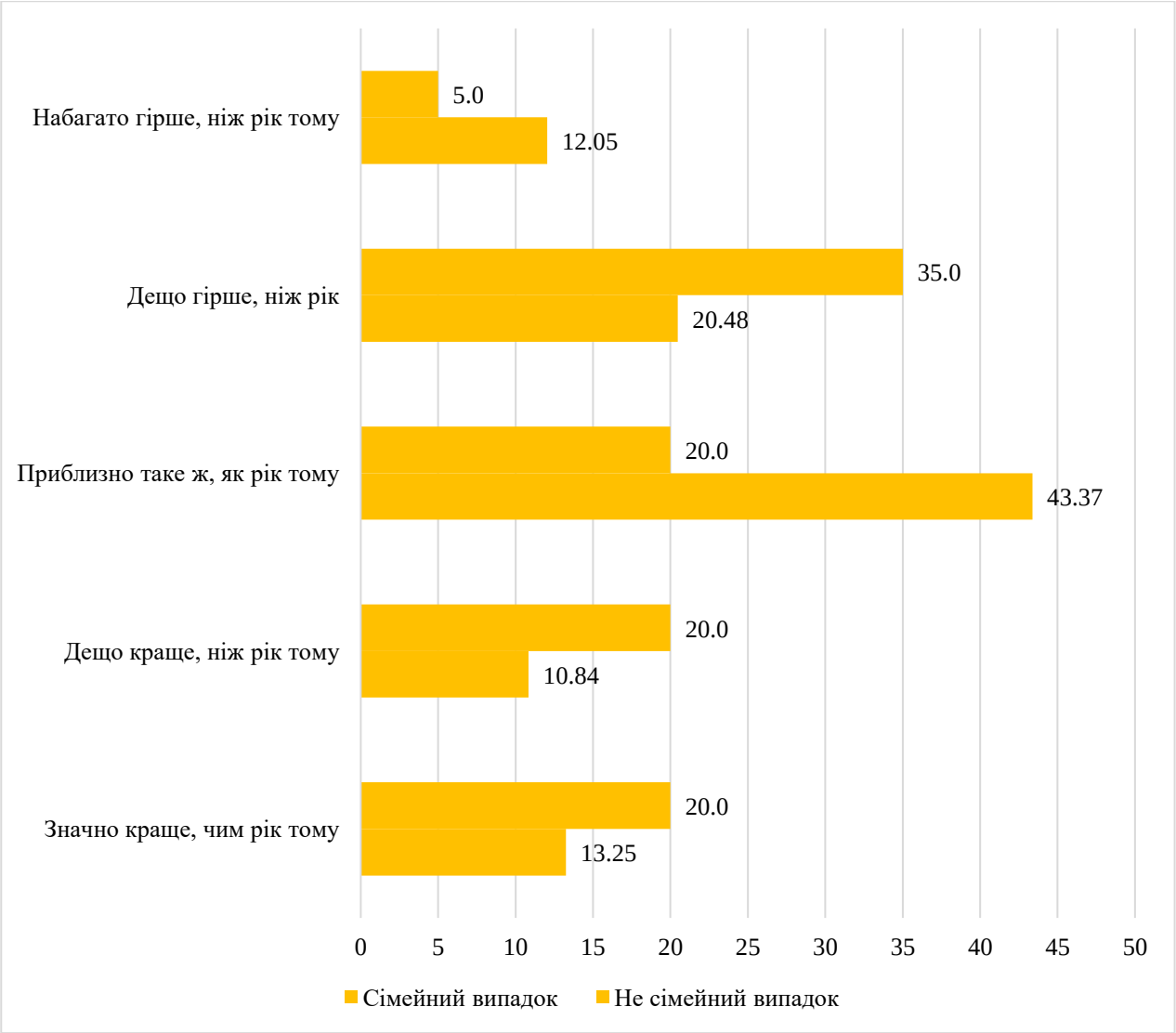
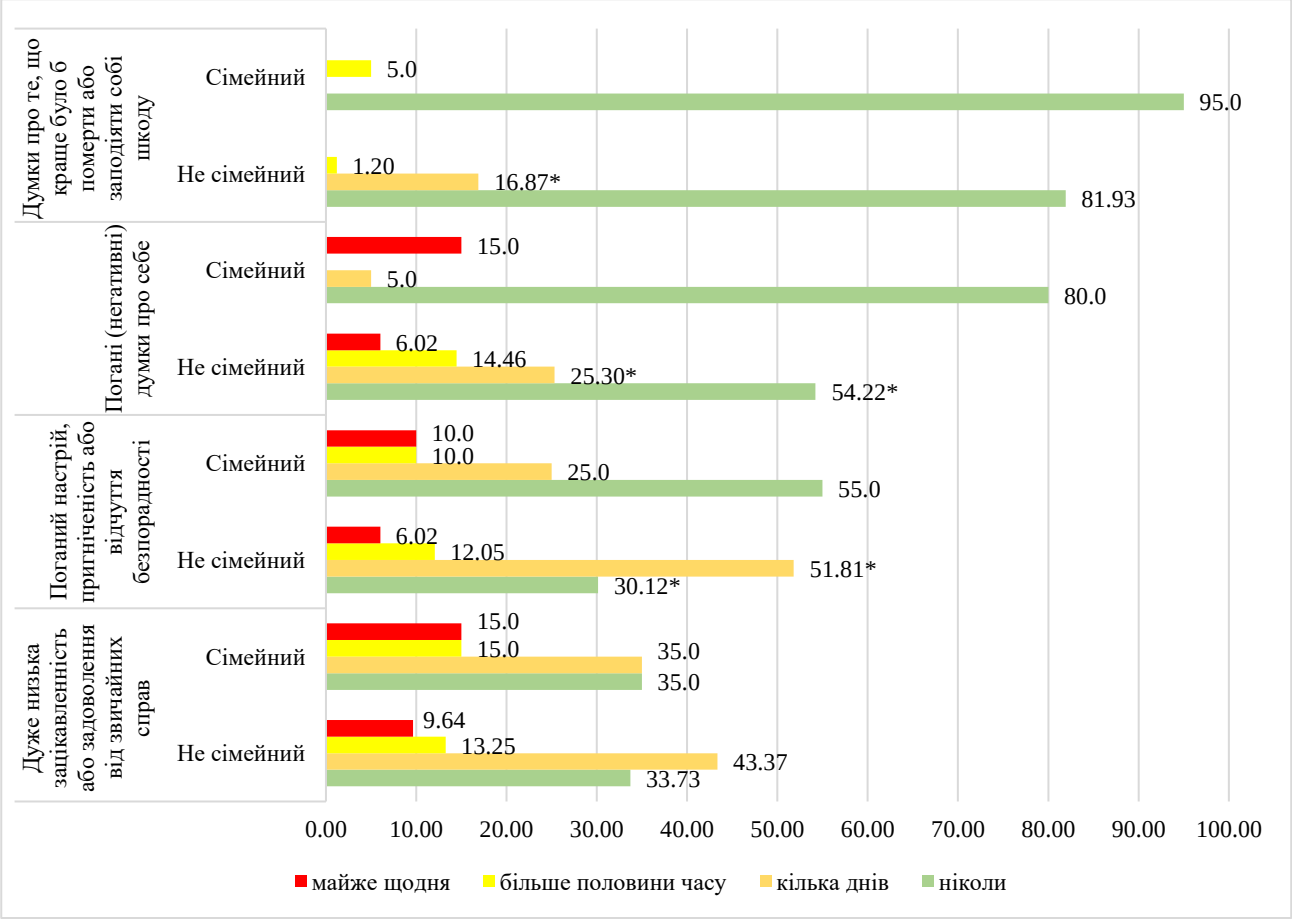


Рисунок 3.9 – Загальна оцінка психоемоційного стану у хворих на РС за сімейним випадком порівняно з минулим роком (%)

Набагато гірше, як рік тому почувалось 5,00 (0-18,50)% хворих з групи «Сімейний випадок» та 12,05 (5,97-19,87)% - із групи «Не сімейний випадок» ($p>0,05$).

При порівнянні психологічного стану хворих обох груп встановлено, що незначно частіше низька зацікавленість або задоволення від звичайних справ мала місце у хворих із сімейним випадком: майже щодня – у 15,00 (3,15-33,46)% проти 9,64 (4,27-16,87)% у хворих без сімейного випадку ($p>0,05$); більше половини часу – у 15,00 (3,15-33,46)% та 13,25 (6,86-21,34)% відповідно ($p>0,05$) (рис. 3.10).



Примітка: * - p<0,05 у порівнянні з відповідними показниками групи «Сімейний випадок»

Рисунок 3.10 – Загальна оцінка зацікавленості або задоволення від звичайних справ хворих на РС із сімейним випадком (%)

Поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності щодня мали дещо частіше хворі з сімейним випадком – 10,00 (1,05-26,51)% проти 6,02 (1,96-12,12)% хворих без сімейного випадку (p>0,05). Понад половина хворих без сімейного випадку мала такий настрій кілька днів на місяць (51,81 (41,10-62,43)%, тоді як у групі хворих з сімейним випадком суттєво менше, а саме чверть (25,00 (8,99-45,74)%, p=0,03).

Погані (негативні) думки про себе, розчарування в собі, відчуття себе невдахою щодня були наявні у 15,00 (3,15-33,46)% хворих з сімейним випадком та 6,02 (1,96-12,12)% без сімейного випадку (p>0,05) РС. Значно частіше такі думки тривали кілька днів у кожного четвертого хворого без сімейного випадку

(25,30 (16,59-35,15)%), тоді як у хворого з сімейним випадком – у 5,00 (0-18,50) % (p=0,047).

Суїцидальні думки більше половини часу мали 5,00 (0-18,50)% хворих з групи, пов'язаної з сімейним випадком та 1,20 (0-4,66)% хворих з групи не пов'язаної з сімейним випадком (p>0,05). Також, слід відзначити, що такі думки кілька днів щомісяця з'являлись у кожного шостого хворого без сімейного випадку (16,87 (9,64-25,63)%), тоді як у групі з сімейним випадком таких хворих не було (p=0,048).

Оцінка депресії за опитувальником депресії Бека показала, що медіанні бали були незначно більшими у хворих без сімейного випадку (13 [8; 19] бали) проти 10 [6; 13] балів у хворих із сімейним випадком (p>0,05). Хоча, слід вказати, що тяжка депресія в 4,15 рази частіше зустрічалась у хворих на РС, пов'язаних із сімейним випадком (15,00 (3,15-33,46)%), ніж у хворих без сімейного випадку (3,61 (0,70-8,67)%, p>0,05) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Поширеність депресії за опитувальником Бека у хворих на РС із сімейним анамнезом РС (%)

Показники	**Сімейний випадок РС (n=20)**			**Не сімейний випадок РС (n=83)**			p (χ2)
	n	Р, %	95% ДІ	n	Р, %	95% ДІ	
Норма / без депресії	15	75,00	54,26-91,01	46	55,42	44,69-65,91	0,11
Легка депресія	2	10,00	1,05-26,51	21	25,30	16,59-35,15	0,14
Помірна депресія	0			13	15,66	8,70-24,21	0,06
Тяжка депресія	3	15,00	3,15-33,46	3	3,61	0,70-8,67	0,051

Результати порівняння рівнів тривоги і депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії показали практично однакові бали в обох групах: 7 [5; 9,5] балів тривоги в хворих з сімейним випадком та 7 [4; 10] балів у хворих без сімейного випадку (p>0,05); 5 [2,8; 10,3] балів депресії та 7 [4; 10] балів відповідно (p>0,05). Субклінічно виражена тривога зустрічалась незначно частіше у хворих без сімейного випадку: 22,89 (14,55-32,49)% проти 15,00 (3,15-

33,46)% хворих з сімейним випадком (p>0,05). Клінічно виражена тривога, навпаки, частіше фіксувалася у хворих з сімейним випадком: 25,00 (8,99-45,74)% проти 22,89 (14,55-32,49)% відповідно (p>0,05) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Поширеність тривоги і депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії у хворих на РС із сімейним анамнезом РС (%)

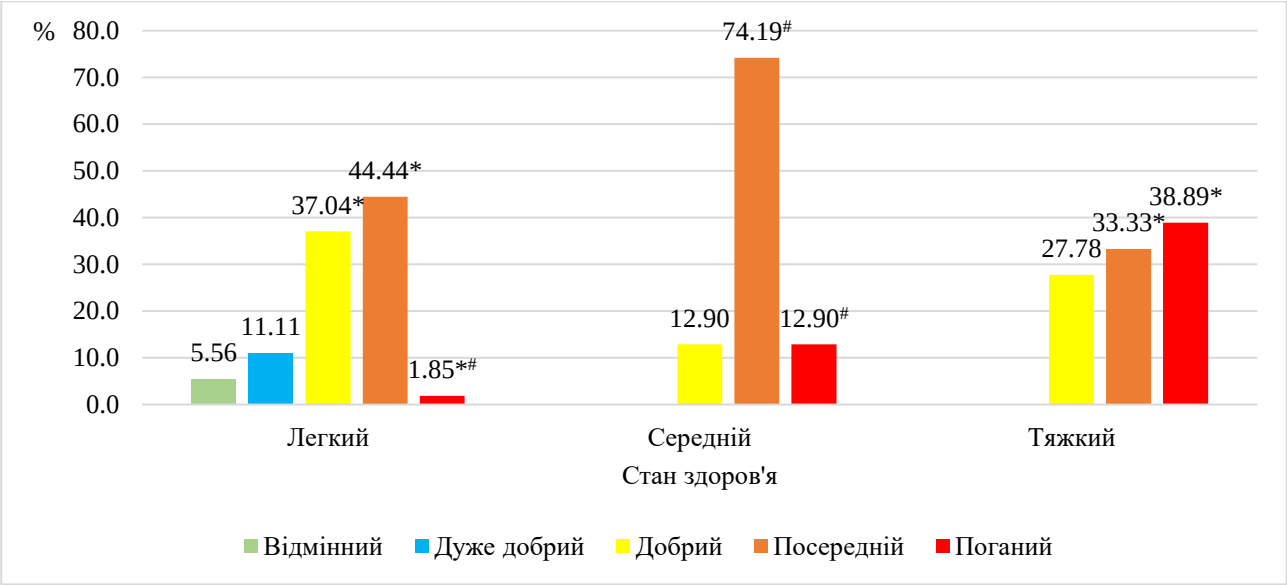
Показники	**Сімейний випадок (n=20)**			**Не сімейний випадок (n=83)**			p (χ^2)
	n	Р, %	95% ДІ	n	Р, %	95% ДІ	
Госпітальна шкала тривоги							
Норма	12	60,00	38,26-79,84	45	54,22	43,48-64,76	0,64
Субклінічно виражена тривога	3	15,00	3,15-33,46	19	22,89	14,55-32,49	0,44
Клінічно виражена тривога	5	25,00	8,99-45,74	19	22,89	14,55-32,49	0,84
Госпітальна шкала депресії							
Норма	12	60,00	38,26-79,84	48	57,83	47,11-68,19	0,86
Субклінічно виражена депресія	3	15,00	3,15-33,46	18	21,69	13,54-31,14	0,51
Клінічно виражена депресія	5	25,00	8,99-45,74	17	20,48	12,55-29,78	0,66

Такий же розподіл між групами був поширеності депресії: субклінічно виражена депресія мала місце у 21,69 (13,54-31,14% хворих без сімейного випадку та у 15,00 (3,15-33,46)% хворих з сімейним випадком (p>0,05); клінічно виражена депресія: у 25,00 (8,99-45,74)% хворих з сімейним випадком та у 20,48 (12,55-29,78)% хворих без сімейного випадку (p>0,05).

3.5. Зміни в показниках психоемоційного стану у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості захворювання

Аналіз загального стану здоров'я, за даними опитування, у групах хворих на РС із різною тяжкістю за шкалою EDSS (легка форма, n=54; середньої

тяжкості, n=31; тяжка форма, n=18) показав, що хворі з легкою формою РС самооцінювали свій стан здоров'я переважно як хороший і тільки 44,44 (31,54-57,74)% як посередній (p=0,01 з хворими з середньою тяжкістю РС) та один хворий (1,85 (0-7,11)%) – як поганий стан здоров'я (p<0,05 з іншими групами) (рис. 3.11).



Примітка: * - p<0,05 у порівнянні з відповідними показниками хворих середньої тяжкості хвороби

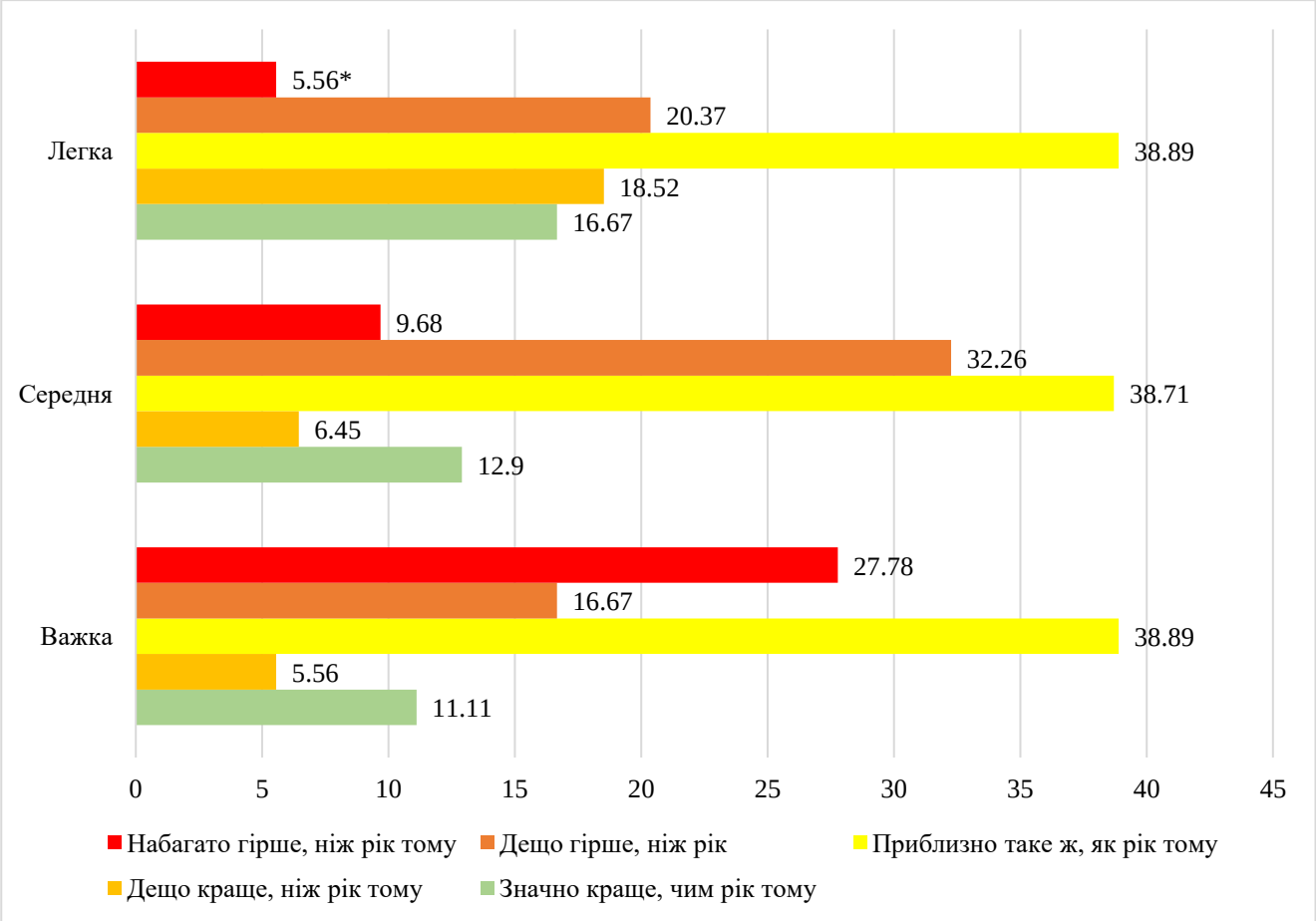
- p<0,05 у порівнянні з відповідними показниками хворих тяжкої форми хвороби

Рисунок 3.11– Загальна оцінка психоемоційного стану у хворих на РС залежно від тяжкості за шкалою EDSS (%)

Хворі на РС середньої тяжкості у переважній більшості скаржились на посередній стан здоров'я (74,19 (57,62-87,80)%, p<0,05 з іншими групами хворих). Тоді як хворі з тяжкою формою захворювання найчастіше вважали, що мають поганий стан здоров'я (38,89 (18,32-61,78)%, p<0,05 з іншими групами).

При порівнянні минулорічного стану здоров'я зі здоров'ям на момент опитування в досліджуваних групах встановлено, що дещо гірше, ніж рік тому почувався кожний п'ятий хворий з легкою формою РС (20,37 (10,80-32,03)%), практично кожний третій хворий середньої тяжкості РС (32,26 (17,23-49,46)%)

та кожний шостий хворий з тяжким РС (16,67 (3,55-36,77) %), p>0,05 (рис.3.12).



Примітка: * - p<0,05 у порівнянні з відповідними показниками хворих тяжкої форми хвороби

Рисунок 3.12 – Загальна оцінка психоемоційного стану хворих на РС з різною тяжкістю за шкалою EDSS у порівнянні з минулим роком (%)

Достовірно частіше почували себе набагато гірше, ніж рік тому, хворі з тяжкою формою РС – 27,78 (10,14-50,07)% (p=0,01 порівняно з хворими з легкою формою РС).

Оцінка психологічного стану хворих з різними формами тяжкості перебігу РС довела, що хворі з тяжкою формою РС значно частіше ніж хворі інших груп (практично щодня) мали дуже низьку зацікавленість або задоволення від звичайних справ: 27,78 (10,14-50,07)% (p=0,002 з хворими з середньої тяжкості) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Оцінка задоволення від звичайних справ у хворих на РС із різним ступенем тяжкості

Показники	Легкий ступінь (n=54)			Середньої тяжкості (n=31)			Тяжкий ступінь (n=18)			p (χ2)		
	n	Р, %	95%ДІ	n	Р, %	95%ДІ	n	Р, %	95%ДІ	легка із середньою	легка із тяжкою	середня з тяжкою
Дуже низька зацікавленість або задоволення від звичайних справ (відсутність бажання щось робити)												
ніколи	16	29,63	18,31-42,39	15	48,39	31,25-65,72	4	22,22	6,60-43,66	0,08	0,54	0,07
кілька днів	27	50,00	36,82-63,18	9	29,03	14,67-45,97	7	38,89	18,32-61,78	0,06	0,41	0,48
більше половини часу	5	9,26	3,06-18,34	7	22,58	9,85-38,68	2	11,11	1,18-29,20	0,09	0,82	0,32
майже щодня	6	11,11	4,2-20,77	0			5	27,78	10,14-50,07	0,054	0,09	0,002
Поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності												
ніколи	23	42,59	29,82-55,89	10	32,26	17,23-49,46	3	16,67	3,55-36,77	0,35	0,047	0,23
кілька днів	23	42,59	29,82-55,89	16	51,61	34,28-68,75	9	50,00	27,71-72,29	0,42	0,58	0,91
більше половини часу	6	11,11	4,20-20,77	3	9,68	1,96-22,34	3	16,67	3,55-36,77	0,84	0,54	0,47
майже щодня	2	3,70	0,36-10,32	2	6,45	0,65-17,59	3	16,67	3,55-36,77	0,56	0,06	0,25
Погані (негативні) думки про себе. Ви вважаєте себе невдахою або розчаровані в собі, або вважаєте, що не виправдали сподівань своєї родини												
ніколи	32	59,26	45,98-71,88	21	67,74	50,54-82,77	8	44,44	22,88-67,17	0,44	0,27	0,11
кілька днів	12	22,22	12,25-34,16	5	16,13	5,52-30,89	5	27,78	10,14-50,07	0,50	0,63	0,33
більше половини часу	7	12,96	5,42-23,13	4	12,90	3,62-26,74	1	5,56	0-20,42	0,99	0,39	0,41
майже щодня	3	5,56	1,09-13,16	1	3,23	0-12,19	4	22,22	6,60-43,66	0,63	0,04	0,03
Думки про те, що Вам краще було б померти або про те, щоб заподіяти собі шкоду будь-яким чином												
ніколи	46	85,19	74,58-93,30	26	83,87	69,11-94,48	15	83,33	63,23-96,45	0,87	0,85	0,96
кілька днів	7	12,96	5,42-23,13	5	16,13	5,52-30,89	2	11,11	1,18-29,20	0,69	0,84	0,63
більше половини часу	1	1,85	0-7,11	0			1	5,56	0-20,42	0,45	0,41	0,18
майже щодня	0			0			0					

Поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності майже щодня також найчастіше було присутнє у хворих з тяжкою формою РС (16,67 (3,55-36,77)%, тоді як такий же настрій практично щодня був лише у 3,70 (0,36-10,32)% хворих з легкою та у 6,45 (0,65-17,59)% з середньою тяжкістю РС (p>0,05).

Достовірно більше хворих з легкою формою РС порівняно з хворими з тяжкою формою РС ніколи не мали поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності: 42,59 (29,82-55,89)% проти 16,67 (3,55-36,77)% відповідно (p=0,047).

Погані (негативні) думки про себе, на кшталт розчарування в собі чи не виправдання сподівань своєї родини, майже щодня мали місце у 22,22 (6,60-43,66)% хворих з тяжкою формою РС, тоді як у хворих інших груп такі думки зустрічались значно рідше: у 5,56 (1,09-13,16)% хворих з легкою формою РС (p=0,04) та у 3,23 (0-12,19)% хворих з РС (p=0,03) середньої тяжкості.

Суїцидальні думки про те, що краще було б померти чи заподіяти собі шкоду, більше половини часу мали лише двоє хворих: один хворий (1,85 (0-7,11)%) з легкою формою РС та один хворий (5,56 (0-20,42)%) з тяжкою формою РС. Кілька днів на місяць такі думки відвідували 12,96 (5,42-23,13)% хворих з легкою формою, 16,13 (5,52-30,89) % хворих з середньою та 11,11 (1,18-29,20)% хворих з тяжкою формою РС (p>0,05).

За результатами опитувальника депресії Бека не було встановлено відмінностей у значенні медіанних балів депресії у групах хворих із різною тяжкістю шкали EDSS: 11 [6; 16] балів у хворих з легкою формою, 11 [8,5; 18,5] балів у хворих з середньою тяжкістю та 14 [11; 19,8] балів у хворих з тяжкою формою РС (p>0,05). Проте, слід відзначити, що тяжка депресія найчастіше зустрічалась у хворих з тяжкою формою РС: 11,11 (1,18-29,20)%, тоді як у хворих з більш легким перебігом захворювання тяжка депресія мала місце дещо рідше: у 3,70 (0,36-10,32)% хворих з легкою формою РС та у 6,45 (0,65-17,59)% хворих з РС середньої тяжкості (p>0,05) (рис. 3.13).

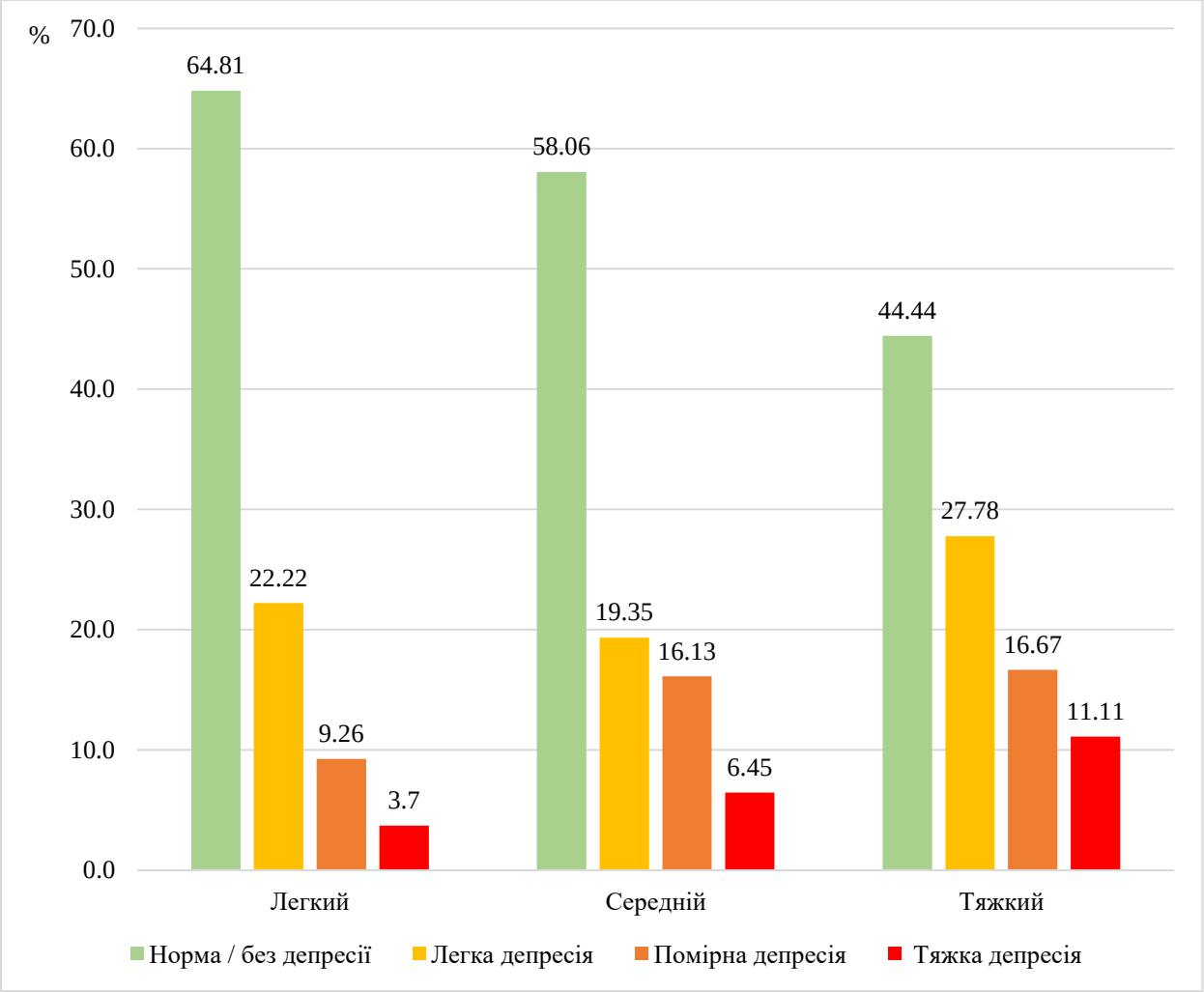
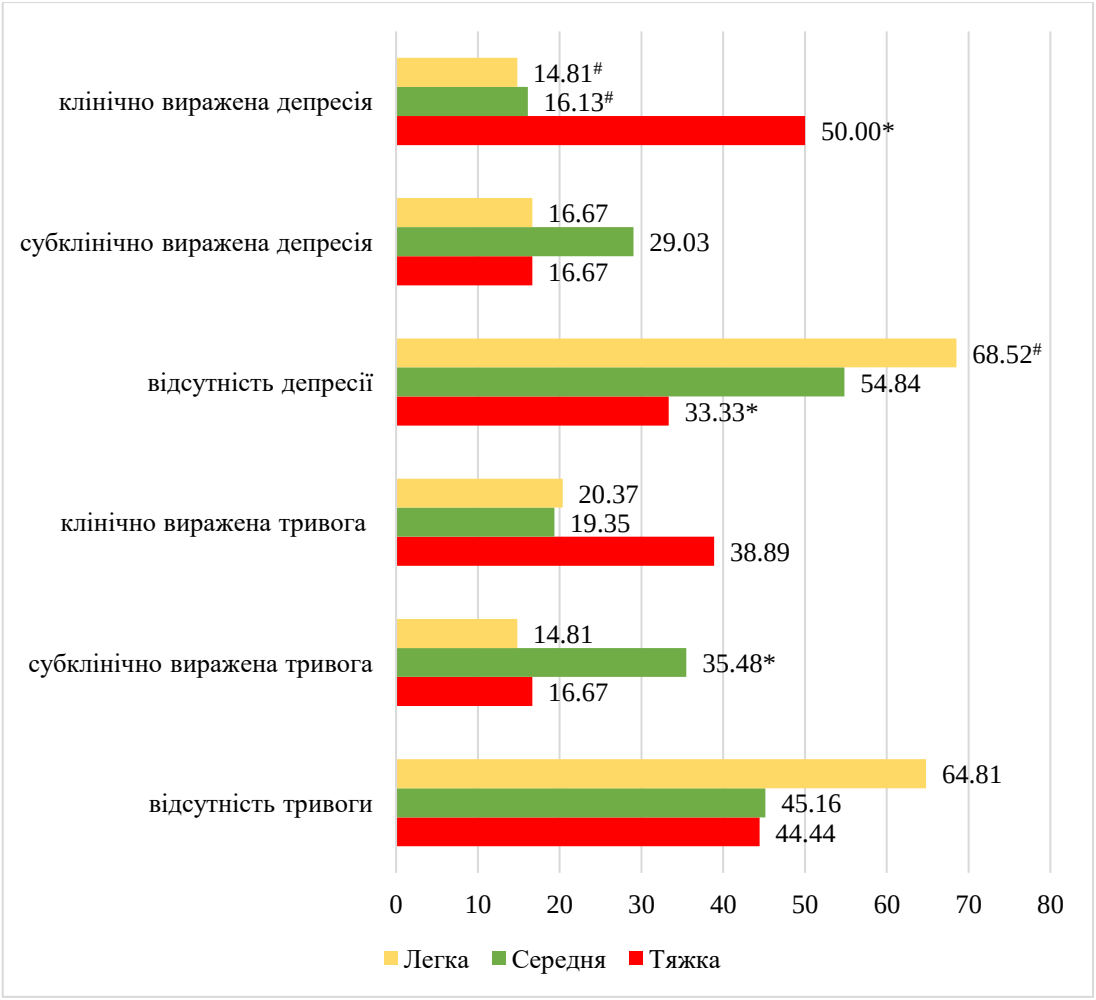


Рисунок 3.13 – Поширеність депресії за опитувальником Бека у хворих на РС з різною тяжкістю хвороби за шкалою EDSS (%)

Опитування за госпітальною шкалою тривоги і депресії хворих з різною тяжкістю шкали EDSS показало, що медіанні бали тривоги у цих групах суттєво не відрізнялись: 6 [4,3; 9,8] балів у хворих з легкою формою РС, 8 [5; 10] балів у хворих на РС середньої тяжкості та 8 [4,5; 11,8] балів у хворих з тяжкою формою РС ($p>0,05$).

Проте, слід зазначити, що субклінічно виражена тривога достовірно частіше зустрічалась у хворих на РС середньої тяжкості, порівняно з хворими з легкою формою РС: 35,48 (19,88-52,87)% проти 14,81 (6,70-25,42)% відповідно ($p=0,03$) (рис. 3.14).



Примітка: * - p<0,05 у порівнянні з відповідними показниками хворих на РС легкої форми

- p<0,05 у порівнянні з відповідними показниками хворих на РС тяжкої форми

Рисунок 3.14 – Поширеність тривоги та депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії у хворих на РС з різною тяжкістю захворювання за шкалою EDSS (%)

Була доведена залежність рівня депресії від ступеня тяжкості хвороби РС (p=0,002 за критерієм Краскела-Уолеса). Зокрема, достовірно найвищі медіанні бали депресії були наявні у хворих з тяжкою формою РС: 10,5 [7; 11] балів, тоді як найнижчі – у хворих з легкою формою РС: 5 [2; 9] балів та у хворих на РС середньої тяжкості: 7 [4; 9] балів (p<0,05) (рис. 3.15).

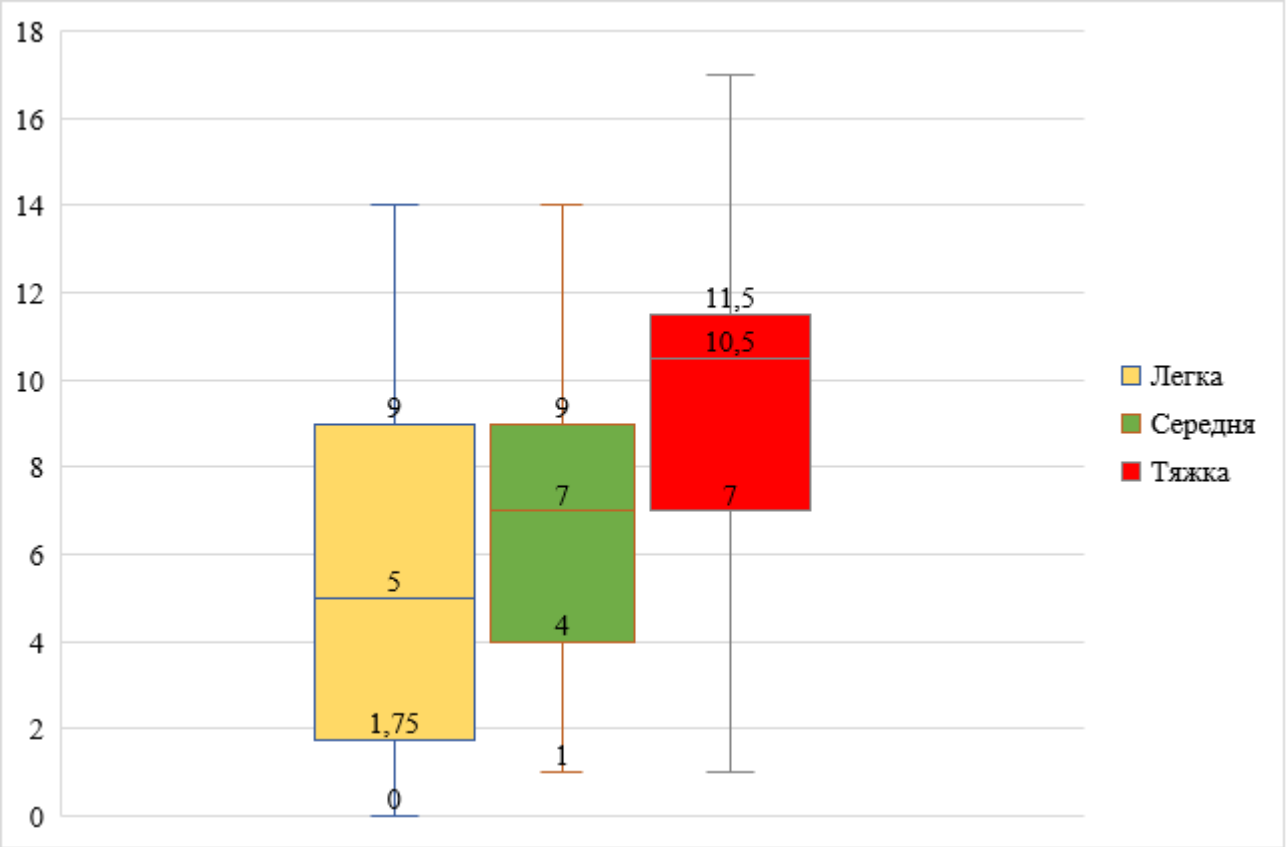


Рисунок 3.15 – Медіанні значення депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії у групах хворих на РС з різною тяжкістю захворювання, бали шкали EDSS

Зокрема, половина хворих з тяжкою формою РС (50,00 (27,71-72,29)%) мали клінічно виражену депресію, що суттєво більше, ніж у хворих інших груп: 14,81 (6,70-25,42)% хворих з легкою формою РС (p=0,002) та 16,13 (5,52-30,89) % хворих на РС середнього ступеня тяжкості (p=0,01).

Висновки до розділу 3

Згідно з результатами проведеного дослідження, встановлено низку статистично значущих відмінностей у клініко-анамнестичних та психоемоційних характеристиках хворих на РС.

1. Встановлено, що клінічні характеристики розсіяного склерозу достовірно залежать від статі, віку та сімейного анамнезу. Зокрема, середній ступінь тяжкості частіше реєструвався у жінок порівняно з чоловіками (36,76% проти 17,14%; p=0,04). У хворих юного віку частіше виявлялась наявність

матері з РС (30,00%; p<0,05). Показник EDSS був нижчим у хворих юного віку порівняно з молодим (1,5 проти 3; p=0,01) та середнім віком (1,5 проти 3,5; p=0,001). Легкий ступінь тяжкості РС частіше реєструвався у юному віці порівняно з молодим (90,0% проти 55,56%; p=0,04) та порівняно із середнім віком (90,0% проти 34,48%; p=0,002). Середній ступінь тяжкості частіше відзначався у хворих середнього віку порівняно з молодим (48,28% проти 25,40%; p=0,03).

2. Аналіз гендерних відмінностей показав, що повна відсутність суїцидальних думок частіше реєструвалась у жінок порівняно з чоловіками (89,71% проти 74,29%; p=0,04), а також більш виражені суїцидальні прояви частіше відзначались у чоловіків (5,71%; p=0,047).
3. Виявлено достовірні вікові відмінності суб'єктивної оцінки стану здоров'я. Посередній стан здоров'я рідше відзначався у обстежених осіб юного віку порівняно із середнім (20,0% проти 72,41%; p=0,004). Пацієнти юного та молодого віку достовірно рідше оцінювали стан свого здоров'я як поганий порівняно з пацієнтами похилого віку (10,0% проти похилого віку; p = 0,03 та 7,94% проти похилого віку; p = 0,002 відповідно). Посередній стан здоров'я частіше реєструвався у хворих середнього віку (72,41%; p<0,05). Поганий стан здоров'я частіше відзначався у хворих похилого віку (p<0,05). Пригнічений настрій майже щодня частіше реєструвався у похилому віці (100%; p<0,01), а також у юному віці порівняно з молодим (20,0%; p=0,03). Негативні думки більше половини часу частіше відзначались у похилому віці (100%; p<0,01).
4. Поганий настрій протягом кількох днів частіше відзначався у пацієнтів без сімейного випадку РС порівняно з пацієнтами із сімейним анамнезом (51,81% проти 25,00%; p=0,03).
5. Встановлено достовірну залежність психоемоційного стану та суб'єктивної оцінки здоров'я від ступеня тяжкості розсіяного склерозу. Зокрема, пацієнти з легкою формою РС переважно оцінювали свій стан як хороший, тоді як посередній стан відзначали 44,44 (31,54-57,74)% (p=0,01

порівняно з середньою тяжкістю), а поганий – лише 1,85 (0-7,11)% (p<0,05 порівняно з іншими групами). У хворих середньої тяжкості РС домінував посередній стан здоров'я (74,19 (57,62-87,80)%; p<0,05), тоді як при тяжкій формі найчастіше відзначався поганий стан (38,89 (18,32-61,78)%; p<0,05). Особи з тяжкою формою РС достовірно частіше повідомляли про значне погіршення самопочуття порівняно з попереднім роком (27,78 (10,14-50,07)%; p=0,01). Також у цій групі частіше відзначалась виражена втрата інтересу до звичайної діяльності (27,78 (10,14-50,07)%; p=0,002 порівняно з середньою тяжкістю). Водночас відсутність пригніченого настрою достовірно частіше спостерігалась у хворих з легкою формою РС порівняно з тяжкою (42,59 (29,82-55,89)% проти 16,67 (3,55-36,77)%; p=0,047). Негативні думки про себе (розчарування, відчуття неспроможності) майже щодня достовірно частіше реєструвались у хворих із тяжкою формою РС (22,22 (6,60-43,66)%) порівняно з легкою (5,56 (1,09-13,16)%; p=0,04) та середньою формами (3,23 (0-12,19)%; p=0,03). Субклінічно виражена тривога частіше відзначалась у пацієнтів середньої тяжкості порівняно з легкою формою (35,48 (19,88-52,87)% проти 14,81 (6,70-5,42)%; p=0,03). Доведено залежність рівня депресії від ступеня тяжкості РС (p=0,002 за критерієм Краскела-Уолеса): медіанні значення були найвищими при тяжкій формі (10,5 [7; 11] бала), нижчими при середній тяжкості (7 [4; 9] бала) та найнижчими при легкій формі (5 [2; 9] бала) (p<0,05). Крім того, клінічно виражена депресія достовірно частіше реєструвалась у хворих із тяжкою формою РС (50,00 (27,71-72,29)%) порівняно з легкою (14,81 (6,70-25,42)%; p=0,002) та середньою формами (16,13 (5,52–30,89)%; p=0,01).

Таким чином, отримані результати підтверджують наявність статистично значущих взаємозв'язків між клініко-анамнестичними характеристиками та особливостями психоемоційного стану хворих на розсіяний склероз.

Результати власних досліджень до даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Nehrych TI, Lafarenko MYa. Family cases of multiple sclerosis: gender differences and clinical course. Int Neurol J (Ukraine). 2024;20(6):265-70. doi:10.22141/2224-0713.20.6.2024.1100.
2. Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. Int Neurol J (Ukraine). 2025;21(1):30-5. doi:10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148.
3. Негрич ТІ, Лафаренко МЯ. Оцінка психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз. Український неврологічний журнал. 2025;(2):28–33. doi:10.30978/UNJ2025-2-28.
4. Лафаренко МЯ. Сімейні випадки розсіяного склерозу: гендерні та вікові аспекти перебігу. У: Тези доповідей VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»; 2024 Листопад 14; Харків, Україна. Харків; 2024. с. 223-4.
5. Лафаренко МЯ. Порівняльна оцінка психоемоційного стану хворих на розсіяний склероз залежно від віку. У: Тези доповідей VIII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»; 2025 Жовтень 20; Харків, Україна. Харків; 2025. с. 152.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

4.1. Аналіз маркерних властивостей варіантів генів MTHFR і RFC та їх поєднання у хворих на розсіяний склероз

Для виконання завдань власного дисертаційного дослідження було проведено аналіз розподілу частот генотипів за досліджуваними варіантами генів MTHFR (rs1801133, rs1801131) та RFC (rs10512660) у 113-ти хворих на РС та у 70-ти осіб контрольної групи (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл частоти генотипів за варіантами генів MTHFR та RFC у хворих на РС порівняно з контрольною групою

Ген, варіант	Генотип, алель	Частота генотипів, алелів у хворих на РС , n (%)		χ^2	p	OR (CI)
		Хворі на РС (n=113)	Контрольна група (n=70)			
MTHFR rs1801133	677CC	62 (54,9%)	37 (52,9%)	0,07	0,7909	1,08 (0,60-1,97)
	677CT	46 (40,7%)	28 (40,0%)	0,01	0,9244	1,09 (1,56-1,89)
	677TT	5 (4,4%)	5 (7,1%)	0,20	0,6515	0,60 (0,17-2,56)
	677C	170 (75,0%)	102 (73,0%)	0,25	0,6149	1,13 (0,70-1,83)
	677T	56 (25,0%)	38 (27,0%)			0,88 (0,55-1,43)
MTHFR rs1801131	1298AA	46 (40,7%)	38 (54,3%)	3,21	0,0732	0,58 (0,32-1,06)
	1298AC	55 (48,7%)	29 (41,4%)	0,91	0,3392	1,34 (073-2,45)

Завершення таблиці 4.1

	1298CC	12 (10,6%)	3 (4,3%)	1,54	0,2147	2,65 (0,72-9,76)
	1298A	147 (65,0%)	105 (75,0%)	**4,0**	**0,0456**	**0,62 (0,39-0,99)**
	1298C	79 (35,0%)	35 (25,0%)			**1,61 (1,01-2,58)**
RFC rs1051266	80GG	32 (28,3%)	34 (48,6%)	**7,96**	**0,0056**	**0,42 (0,22-0,78)**
	80GA	56 (49,6%)	23 (32,9%)	**4,91**	**0,0266**	**2,01 (1,08-3,73)**
	80AA	25 (22,1%)	13 (18,6%)	0,33	0,5648	1,25 (0,59-5,63)
	80G	120 (53,0%)	91 (65,0%)	**5,02**	**0,0251**	**0,61 (0,39-0,94)**
	80A	106 (47,0%)	49 (35,0%)			**1,64 (1,06-2,53)**

Як видно з таблиці 4.1, для варіанта rs1801133 гена MTHFR не виявлено статистично значущих відмінностей у частоті генотипів та алелів у хворих на РС порівняно з практично здоровими особами відповідного віку та статі (p>0,05).

На відміну від цього, для варіанта rs1801131 гена MTHFR встановлено статистично значущі відмінності в алельному розподілі. Зокрема, алель 1298A достовірно частіше зустрічалася у контрольній групі порівняно з хворими на РС (75,0 % проти 65,0 %, p=0,0456; OR=0,62; 95 % CI: 0,39–0,99), що свідчить про її можливий протекторний ефект. Водночас, алель 1298C частіше виявлялася у хворих на РС (35,0 % проти 25,0 %; OR=1,61; 95 % CI: 1,01–2,58), що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку захворювання.

У хворих на РС, порівняно з контрольною групою, також встановлено статистично значущі відмінності для варіанта rs1051266 гена RFC. Зокрема, генотип 80GA достовірно частіше зустрічався у хворих на РС (49,6 % проти 32,9 %, p=0,0266; OR=2,01; 95 % CI: 1,08–3,73), як і алель 80A (47,0 % проти 35,0 %; OR=1,64; 95 % CI: 1,06–2,53), що свідчить про їх асоціацію з підвищеним ризиком розвитку захворювання.

Натомість, генотип 80GG достовірно частіше визначався у контрольній групі (48,6 % проти 28,3 %, p=0,0056; OR=0,42; 95 % CI: 0,22–0,78), як і алель

80G (65,0 % проти 53,0 %, p=0,0251; OR=0,61; 95 % CI: 0,39–0,94), що вказує на їх можливий протекторний ефект та асоціацію зі зниженням ризику розвитку розсіяного склерозу.

Зважаючи на можливий поєднаний вплив варіантів генів фолатного обміну в процесі розвитку РС, нами було проаналізовано розподіл частот сполучень генотипів за досліджуваними варіантами генів у групі хворих на РС та у осіб групи порівняння. Під час цього аналізу було виявлено статистично достовірні відмінності, що відображено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Аналіз розповсюдження поєднань частот генотипів за варіантами генів MTHFR та RFC у хворих на РС порівняно з контрольною групою

Варіанти генів	Сполучення генотипів	Хворі на РС (n=113)		Котрольна група (n=70)		χ^2	p	OR	95% CI
		n	%	n	%				
MTHFR rs1801133 + RFC rs1051266	677CC+ 80GG	19	16,8	21	30	**4.40**	**0.0359**	**0.47**	**0.23-0.96**
MTHFR rs1801131+ RFC rs1051266	1298AA+ 80GG	14	12,4	17	24,28	**4.35**	**0.0371**	**0.44**	**0.20-0.96**
MTHFR rs1801131+ RFC rs1051266	1298AC+ 80GG	12	10,6	16	22,85	**5.00**	**0.0254**	**0.40**	**0.18-0.91**
MTHFR rs1801131+ RFC rs1051266	1298AC+ 80GA	32	28,3	7	10	**8.65**	**0.0033**	**3.56**	**1.47-8.59**

Дані таблиці 4.2 вказують, що із підвищенням ризику розвитку РС у обстежених нами хворих на РС виявлені асоційовані сполучення генотипів 1298AC+80GA за варіантами генів MTHFR (rs1801131) та RFC (rs1051266), за яких, як відомо, знижується функціональна активність генів та відповідні метаболічні перетворення. Причому, визначена величина OR при наявності цього

сполучення досліджених варіантів генів більша ніж величина OR, визначена для окремих генотипів за цими варіантами генів.

Інші виявлені значущі сполучення варіантів генів мали протективний ефект – знижували ризик розвитку РС. Це були сполучення варіантів генів фолатного обміну зі звичайною функціональною активністю 677CC+80GG, 1298AA+80GG та помірно зниженою функціональною активністю 1298AC+80GG (за рахунок варіанта гена MTHFR). Отже, при аналізі впливу поєднань варіантів досліджуваних генів на ризик розвитку РС встановлено, що всі протективні комбінації включали генотип 80GG за геном RFC (rs1051266).

На наступному етапі цього розділу наших досліджень було проаналізовано вплив варіантів генів MTHFR та RFC на такі клінічні параметри у обстежених нами хворих як тип перебігу цього захворювання та ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, а також вік хворих на момент появи у них перших клінічних ознак цієї патології (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Розподіл частоти генотипів за варіантами генів MTHFR та RFC у хворих на РС залежно від клінічних характеристик захворювання

Клінічні параметри		MTHFR rs1801133			MTHFR rs1801131			RFC rs1051266		
		677 CC	677 CT	677 TT	1298 AA	1298 AC	1298 CC	80 GG	80 GA	80 AA
Тип перебігу РС	РР	49 (54,4%)	39 (43,3%)	2 (2,2%)	35 (38,9%)	46 (51,1%)	9 (10,0%)	32 (28,3%)	56 (49,6%)	25 (22,1%)
	ВП	11 (61,1%)	5 (27,8%)	2 (11,1%)	8 (44,4%)	8 (44,4%)	2 (11,1%)	5 (27,8%)	6 (33,3%)	7 (38,9%)
	ПП	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	3 (60,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)
Шкала EDSS, бали		3,0 [2,0; 5,1]	3,3 [1,5; 4,5]	3,5 [2,8; 4,0]	3,5 [2,0; 4,1]	3,0 [1,5; 4,0]	4,8 [2,3; 6,0]	4,0 [2,1; 5,9]	**2,0 [1,5; 3,5]**	**4,0 [2,5; 6,0]**
Середній вік дебюту РС, роки		31,6± 9,6	31,1± 12,4	24,6± 7,2	30,3± 10,8	31,2± 10,,9	34,0± 10,0	31,3± 10,0	30,6± 11,8	32,2± 9,0
РР– ремітуючо-рецидивуючий; ВП– вторинно-прогресуючий; ПП – первинно-прогресуючий										

Аналізуючи дані таблиці 4.3, виявили, що при дослідженні поширеності частот генотипів у підгрупах хворих на РС з різними типами перебігу

захворювання – ремітуючо-рецидивуючим, вторинно-прогресуючим та первинно-прогресуючим – достовірних відмінностей не було визначено.

Також не було встановлено значущих асоціацій між варіантами досліджуваних генів і віком дебюту захворювання у обстежених нами пацієнтів, хоча спостерігалися певні тенденції, а саме – наймолодший вік дебюту захворювання (24,6±7,2) був виявлений для осіб із генотипом 677TT за геном MTHFR.

Достовірно найнижчу кількість балів за шкалою інвалідизації EDSS ідентифікували у хворих на РС із генотипом 80GA, при порівнянні із пацієнтами з генотипом 80AA за варіантом rs1051266 гена RFC (p=0,001). Це свідчить, що носії генотипу 80GA гену RFC характеризуються прогностично легшим перебігом РС.

Подальший аналіз показав, що у хворих на РС з генотипом 80GA спостерігалась коротша тривалість перебігу захворювання у порівнянні з особами із генотипами 80AA та 80GG, але ця різниця не була вірогідно значущою (p=0,43) (рисунок 4.1).

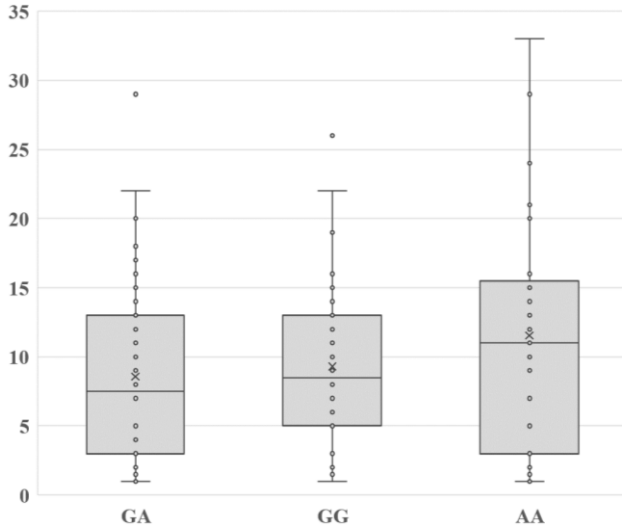


Рисунок 4.1 – Розподіл генотипів за варіантом rs1051266 гена RFC у хворих на РС із різною тривалістю захворювання

Отже, у групі обстежених нами хворих на РС не виявлено асоціацій між їх віком на момент дебюту захворювання, тривалістю його перебігу та досліджуваними генотипами. Було визначено тільки асоціацію генотипу 80GA

за геном RFC зі зниженням середнього показника EDSS (2,0 [1,5; 3,5]), що свідчить про менш виражені неврологічні симптоми та помірну інвалідизацію у пацієнтів з цим генотипом.

Зважаючи на визначену нами асоціацію генотипу 80GA за геном RFC у хворих на РС із найнижчим балом за шкалою EDSS (що свідчить про легший перебіг захворювання при цьому генотипі), нами було проаналізовано середній показник EDSS при різних варіантах генів MTHFR та RFC з урахуванням тривалості перебігу захворювання. З цією метою усіх хворих поділили на три підгрупи: з тривалістю перебігу до 5 років, 5-10 років та понад 10 років, що представлено у таблиці 4.4 та на рисунку 4.2.

Таблиця 4.4

Розподіл частоти генотипів за варіантами генів MTHFR та RFC у хворих на РС із різною тяжкістю та тривалістю захворювання

Ген, варіант	Генотипи	Середній показник EDSS у загальній групі	Середній показник EDSS у групі до 5 років, (n=46)	Середній показник EDSS у групі 5-10 років, (n=18)	Середній показник EDSS у групі понад 10 років, (n=49)
MTHFR C677T	677CC	3,0 [2,0; 5,1]	2,0 [1,5; 3,0]	3,3 [2,3; 5,6]	4,0 [3,1; 6,0]
	677CT	3,3 [1,5; 4,5]	2,0 [1,5; 3,6]	2,0 [1,5; 4,5]	4,5 [3,5; 6,0]
	677TT	3,5 [2,8; 4,0]	-	2,0	3,8 [3,5; 4,0]
MTHFR A1298C	677AA	3,5 [2,0; 4,1]	2,0 [1,5; 3,9]	2,0 [2,0; 3,0]	4,0 [3,5; 6,0]
	677AC	3,0 [1,5; 4,0]	2,0 [1,5; 3,0]	2,5 [1,5; 4,5]	3,5 [2,8; 5,3]
	677CC	4,8 [2,3; 6,0]	3,0 [2,0; -]	4,5 [2,0; 5,9]	6,0 [3,0; 6,8]

Завершення таблиці 4.4

RFC G80A	80GG	4,0 [2,1; 5,9]	3,0 [1,5; 4,0]	**5,0 [3,3; 6,0]**	5,0 [3,3; 6,0]
	80GA	2,0 [1,5; 3,5]	2,0 [1,5; 2,8]	**1,8 [1,5; 2,8]**	**3,5 [2,5; 5,5]**

	80AA	4,0 [2,5; 6,0]	2,5 [2,5; 3,6]	2,3 [2,0; 2,3]	**5,0** **[4,0; 6,3]**

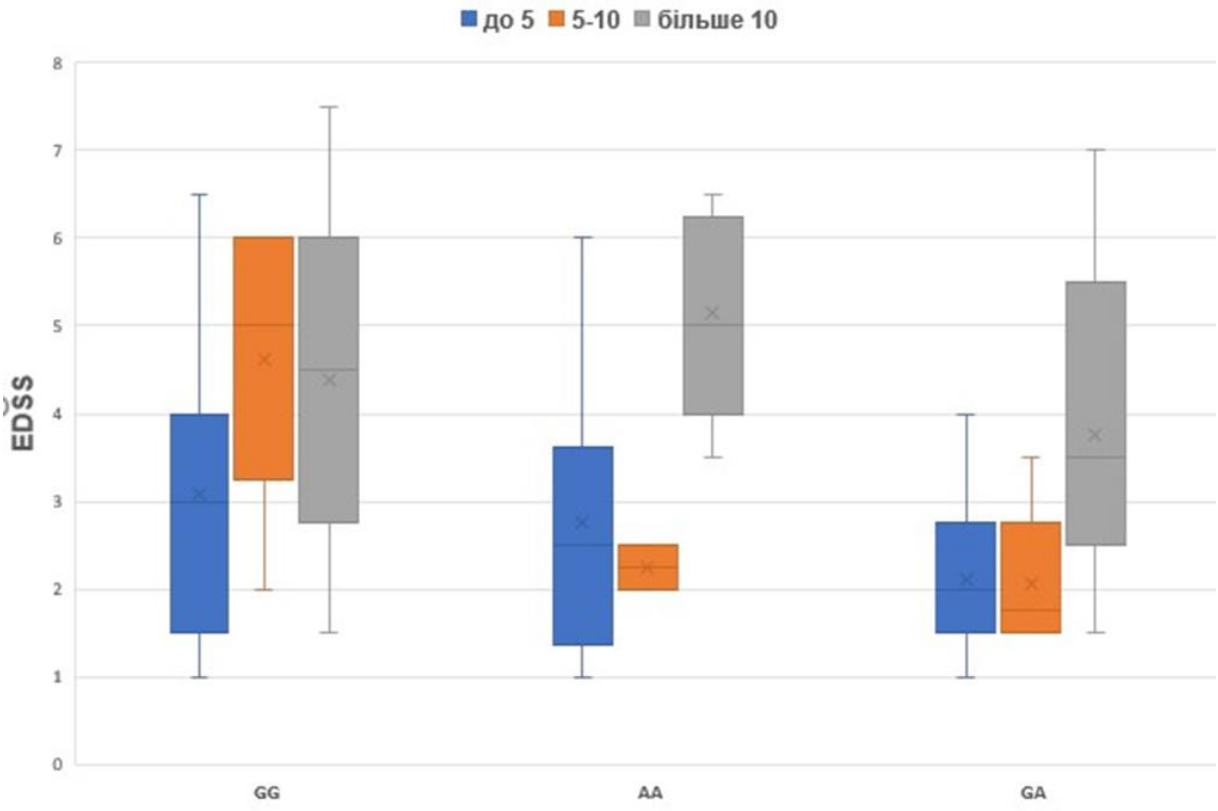


Рисунок 4.2 – Розподіл варіантів генів MTHFR та RFC у хворих на РС із різною тяжкістю та тривалістю захворювання

Як видно з таблиці 4.4 та рисунку 4.2, показник EDSS був найнижчим у хворих на РС із генотипом 80GA на відміну від генотипів 80GG та 80AA у загальній групі хворих, та у всіх трьох підгрупах залежно від тривалості перебігу паталогічного процесу. Значущі вірогідні відмінності у рівні показника EDSS були встановлені для хворих на РС із генотипом 80GA порівняно з генотипом 80GG при тривалості перебігу захворювання 5-10 років ($p<0,05$) та для осіб із генотипом 80GA порівняно з генотипом 80AA при тривалості перебігу захворювання понад 10 років ($p<0,05$). Отже, за наявності генотипу 80GA у хворих на РС спостерігається помірно виражена інвалідизація, що зберігається впродовж тривалого перебігу захворювання.

Таким чином, на когорті із 113 пацієнтів нами було визначено певні закономірності клінічного перебігу РС, пов’язані із варіантами генів MTHFR

(rs1801131, rs1801133) та RFC (rs1051266) та їх поєднанням. Виявили вплив варіанту гена RFC (rs1051266) на прогресування захворювання на РС і тяжкість його перебігу.

4.2. Дослідження клінічного значення варіанта 4 a/b гена NOS3 як предиктора ризику розвитку та перебігу розсіяного склерозу

У ході проведеного нами дослідження було проаналізовано розподіл генотипів та алелів за варіантом 4a/b гена NOS3 серед хворих на РС. Загалом до аналізу було включено 113 хворих на РС, у яких проводилося визначення частоти різних генотипових комбінацій зазначеного поліморфізму. Результати аналізу частоти генотипів та алелів наведено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Зміни частоти генотипів та алелів гена N0S3 за варіантом 4a/b у хворих на РС порівняно із контрольною групою

Ген	Генотип, алель	Хворі на РС (n=113)	Група порівняння (n=102)	Статистичні показники
N0S3 4a/b	4bb	78 (69,0 %)	88 (86,3 %)	x^2=9,06, p=0.003 OR=0,35 (0,18-0,71)
	4ba	28 (24,8 %)	12 (11,8 %)	x^2=6,00, p=0,014 OR=2,47 (1,18-5,17)
	4aa	7 (6,2 %)	2 (1,9 %)	x^2=1,46, p=0,23 OR=3,30 (0,67-16,27)
	4a	184 (0,81)	188 (0,92)	x^2=10,60, p=0,001, OR=2,68 (1,46-4,94)
	4b	42 (0,19)	16 (0,08)	x^2=10,60, p=0,001 OR=0,37 (0,20-0,68)

Перед проведенням порівняльного аналізу нами було оцінено відповідність розподілу генотипів гена NOS3 у досліджуваній групі рівновазі Харді - Вайнберга. Встановлено, що частоти генотипів у групі хворих на РС не відхилялися від рівноваги Харді–Вайнберга (p > 0,05).

Під час аналізу розподілу генотипів встановлено, що серед хворих на РС генотип 4bb виявлявся у 78 випадках, що становило 69,0 % обстежених. У той же час у контрольній групі цей генотип реєструвався значно частіше – у 86,3 % обстежекних осіб. Проведений статистичний аналіз виявив достовірну різницю між групами (χ^2 = 9,06; p = 0,003; OR = 0,35; 95 % довірчий інтервал 0,18-0,71). Значення коефіцієнта шансів (OR) менше 1 свідчить про те, що наявність генотипу 4bb асоціюється зі зниженням ризику розвитку РС. Таким чином, отримані результати дозволяють припустити, що вказаний генотип може відігравати певну протективну роль щодо розвитку захворювання на РС .

Інший варіант генотипу 4ba у групі хворих на РС виявлявся значно частіше порівняно з особами контрольної групи. Зокрема, серед хворих на РС цей генотип було визначено у 24,8 % випадків, тоді як у контрольній групі його частота становила лише 11,8 %. Результати статистичного аналізу показали достовірну різницю між групами (χ^2 = 6,00; p = 0,014; OR = 2,47; 95 % ДІ 1,18-5,17). Враховуючи отримане значення коефіцієнта шансів, можна зробити висновок, що носійство генотипу 4ba асоціюється з підвищенням ризику розвитку РС приблизно у 2,5 рази. Це свідчить про можливу роль цього генотипу у формуванні генетичної схильності до захворювання на РС.

Частота гомозиготного генотипу 4aa серед хворих на РС також була вищою порівняно з контрольною групою та становила відповідно 6,2 % і 1,9 %. Проте проведений статистичний аналіз не виявив достовірної різниці між групами (χ^2 = 1,46; p = 0,23; OR = 3,30; 95 % ДІ 0,67-16,27). Ймовірною причиною відсутності статистичної значущості може бути невелика кількість носіїв цього генотипу у вибірці. Відомо, що рідкісні генетичні варіанти часто потребують дослідження значно більших популяцій для отримання статистично достовірних результатів. Тому отримані дані можуть відображати лише тенденцію до підвищення частоти генотипу 4aa серед хворих на РС, однак для підтвердження цієї асоціації необхідні подальші дослідження.

Додатково було проведено аналіз частоти розподілу алелів поліморфізму 4a/b гена NOS3. Отримані результати показали, що алель 4a достовірно частіше

зустрічалася у групі хворих на РС порівняно із контрольною групою. Частота цієї алелі у групі пацієнтів становила 0,19, тоді як у групі порівняння – лише 0,08. Різниця між групами була статистично значущою ($\chi^2 = 10,60$; $p = 0,001$; OR = 2,68; 95 % ДІ 1,46-4,94). Отримані результати свідчать про те, що носійство алелі 4a асоціюється з підвищеним ризиком розвитку РС більш ніж у 2,5 рази.

Водночас, алель 4b у хворих на РС зустрічалася значно рідше, ніж у контрольній групі. Частота цієї алелі становила 0,81 та 0,92 відповідно. Статистичний аналіз також підтвердив достовірність цієї різниці ($\chi^2 = 10,60$; $p = 0,001$; OR = 0,37; 95 % ДІ 0,20-0,68). Зниження частоти алелі 4b серед хворих на РС може свідчити про її потенційний захисний ефект щодо розвитку захворювання на РС.

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність асоціації між поліморфним варіантом 4a/b гена NOS3 та ризиком розвитку РС. Зокрема, генотип 4bb та алель 4b можуть розглядатися як фактори, що потенційно знижують імовірність розвитку захворювання, тоді як наявність алелі 4a та генотипу 4ba асоціюється з підвищеним ризиком його виникнення. Отримані дані підтверджують важливість подальших досліджень ролі генетичних факторів у патогенезі РС та можуть бути використані для більш глибокого розуміння молекулярних механізмів розвитку цієї патології.

Проведений аналіз дозволив оцінити можливий зв’язок між генотипами досліджуваного поліморфізму та низкою клініко-демографічних показників, зокрема індексом маси тіла, статтю, віком дебюту захворювання, тривалістю перебігу хвороби, типом клінічного перебігу, ступенем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS та наявністю сімейної обтяженості. Результати аналізу впливу поліморфного варіанта 4a/b гена NOS3 на клінічні характеристики перебігу РС у 113 обстежених хворих наведено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Зміни частоти генотипів та алелів гена N0S3 за варіантом 4a/b у хворих на РС залежно від клінічнічних характеристик захворювання

Показник		NOS3 4a/b			P
		4bb	4ba	4aa	
BMI, кг/м^2		24,4±4.5	23,9±4,0	19,5±1,3	0,007*
Стать	Жінки	53 (70,7 %)	17 (22,7 %)	5 (6,7 %)	0,75
	Чоловіки	25 (65,8 %)	11 (28,9 %)	2 (5,3 %)	
Вік дебюту РС, роки		29,0 [23.0; 41.3]	29,0 [19,0; 2,8]	30,0 [23,0; 32,0]	0,27
Тривалість перебігу, роки		9,0 [3,0; 13,0]	7,5 [5,0; 13.8]	3,0 [2,0; 16,0]	0,80
Тип перебігу РС	РР	60 (66,7 %)	24 (26,7 %)	6 (6,7 %)	0,93
	ВП	14 (77,8 %)	3 (16,7 %)	1 (5,6 %)	
	ПП	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	0 (0,0 %)	
Бали за шкалою EDSS		3,5 [2,0; 5,5]	3,5 [1,5; 4,0]	2,5 [1,5; 3,0]	0,09
Тяжкість перебігу РС	Легкий або середньої тяжкості	60 (64,5 %)	26 (28,0 %)	7 (7,5 %)	0,0489*
	Тяжкий (EDSS>6)	18 (90,0 %)	2 (10,0 %)	0 (0,0 %)	
Сімейна обтяженість	Так	16 (69,6 %)	6 (26,1 %)	1 (4,3 %)	1,00
	Ні	62 (68,9 %)	22 (24,4 %)	6 (6,7 %)	

Примітки: * – позначено вірогідні відмінності

BMI – індекс маси тіла

РР – ремітуючо-рецицивуючий

ВП – вторинно-прогресуючий

ПП – первинно-прогресуючий

Під час аналізу індексу маси тіла (BMI) було встановлено статистично значущі відмінності між групами пацієнтів залежно від генотипу гена NOS3 (p = 0,007). Зокрема, середні значення BMI у обстежених осіб із генотипами 4bb та 4ba становили відповідно 24,4±4,5 кг/м² та 23,9±4,0 кг/м², тоді як у носіїв генотипу 4aa цей показник був достовірно нижчим і склав 19,5±1,3 кг/м². Таким

чином, отримані результати свідчать про можливий зв’язок генотипу 4aa із нижчими показниками індексу маси тіла у хворих на РС. Це може відображати певні метаболічні або конституційні особливості носіїв вказаного генотипу, однак для підтвердження цього припущення необхідні додаткові дослідження.

Аналіз розподілу генотипів залежно від статі хворих не виявив статистично значущих відмінностей (p = 0,75). Серед жінок генотип 4bb визначався у 70,7 % випадків, генотип 4ba – у 22,7 %, а генотип 4aa – у 6,7 %. У чоловіків відповідні показники становили 65,8 %, 28,9 % та 5,3 %. Таким чином, можна припустити, що досліджуваний поліморфізм гена NOS3 не має достовірного зв’язку з гендерними особливостями хворих на РС.

При оцінці віку дебюту захворювання також не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами хворих залежно від генотипу (p = 0,27). Медіана віку дебюту РС у хворих із генотипом 4bb становила 29,0 років [23,0; 41,3], у носіїв генотипу 4ba – 29,0 років, а у хворих із генотипом 4aa – 30,0 років [23,0; 32,0]. Хоча серед пацієнтів із РС з генотипами 4ba та 4aa простежувалася тенденція до дещо більш раннього початку захворювання, ці відмінності не досягали рівня статистичної значущості.

Аналогічна ситуація спостерігалася і при аналізі тривалості перебігу захворювання. У осіб із генотипом 4bb медіана тривалості хвороби становила 9,0 років [3,0; 13,0], у носіїв генотипу 4ba – 7,5 років [5,0; 13,8], тоді як у пацієнтів із генотипом 4aa – 3,0 роки [2,0; 16,0]. Проте статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей між групами (p = 0,80), що свідчить про відсутність чіткої асоціації між даним генетичним варіантом та тривалістю перебігу РС.

Під час оцінки клінічних форм перебігу захворювання також не було встановлено статистично значущих відмінностей між генотипами (p = 0,93). Найбільшу частку становили хворі з ремітуючо-рецидивуючим типом перебігу (РР), серед яких генотип 4bb виявлявся у 66,7 % випадків, генотип 4ba – у 26,7 %, а генотип 4aa – у 6,7 % відповідно. У хворих із вторинно-прогресуючим типом перебігу (ВП) генотип 4bb спостерігався у 77,8 % випадків, тоді як генотипи 4ba та 4aa – відповідно у 16,7 % та 5,6 %. Серед хворих із первинно-прогресуючим

типом перебігу (ПП) генотип 4bb визначався у 80,0 % випадків, а генотип 4ba – у 20,0 %. Генотип 4aa у цій підгрупі взагалі не був виявлений.

Аналіз показників неврологічного дефіциту за шкалою EDSS також не продемонстрував статистично значущих відмінностей між генотипами (p = 0,09). Медіана балів за шкалою EDSS у хворих із генотипом 4bb становила 3,5 [2,0; 5,5], у носіїв генотипу 4ba – 3,5 [1,5; 4,0], а у хворих із генотипом 4aa – 2,5 [1,5; 3,0]. Хоча у носіїв генотипу 4aa відзначалася тенденція до дещо нижчих значень EDSS, ці відмінності не були статистично значущими.

Водночас, додатковий аналіз, проведений із урахуванням ступеня тяжкості захворювання, дозволив виявити певні закономірності. Для цього всі хворі були розподілені на дві підгрупи залежно від рівня неврологічного дефіциту за шкалою EDSS: групу з легким або помірним перебігом захворювання (EDSS < 6 балів) та групу з тяжким перебігом (EDSS > 6 балів). У результаті було встановлено статистично значущу асоціацію між генотипом 4bb та тяжким перебігом РС ($\chi^2 = 3,88$; p = 0,0489; OR = 4,95; 95 % ДІ 1,08-22,66).

Зокрема, серед пацієнтів із тяжким перебігом РС генотип 4bb визначався у 90% випадків, тоді як генотип 4ba виявлявся лише у 10 % осіб, а генотип 4aa у цій підгрупі не був зареєстрований взагалі. Це може свідчити про можливу роль генотипу 4bb у формуванні більш тяжкого клінічного перебігу РС, хоча для остаточного підтвердження цього припущення необхідні подальші дослідження на більших вибірках хворих.

Оцінка наявності сімейної обтяженості щодо РС також не виявила статистично значущих відмінностей між генотипами досліджуваного поліморфізму (p = 1,00). Серед пацієнтів із сімейним анамнезом захворювання генотип 4bb зустрічався у 69,6 % випадків, генотип 4ba – у 26,1 %, а генотип 4aa – у 4,3 %. У осіб без сімейної обтяженості ці показники становили відповідно 68,9 %, 24,4 % та 6,7 %.

З огляду на результати попереднього аналізу, у якому було встановлено статистично значущі асоціації між генотипом 4bb поліморфного варіанта 4a/b гена NOS3, індексом маси тіла пацієнтів та тяжкістю перебігу РС, наступним

етапом дослідження стало вивчення можливих ген-факторних взаємодій. З цією метою було застосовано метод бінарної логістичної регресії, що дозволили оцінити спільний вплив генетичних та негенетичних факторів на ймовірність розвитку певного клінічного стану, у даному випадку – тяжкого перебігу РС .

Для проведення регресійного аналізу було використано дихотомічне кодування показників, які продемонстрували статистично значущі відмінності на попередніх етапах дослідження. Зокрема, генотип досліджуваного поліморфізму гена NOS3 та показник індексу маси тіла були включені до моделі як незалежні змінні, тоді як наявність тяжкого перебігу захворювання (EDSS > 6 балів) розглядалася як залежна змінна.

Результати проведеного логістичного регресійного аналізу наведено у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Ген-факторна взаємодія варіанту гена NOS3 та індекса маси тіла у хворих на РС у розвитку тяжкого перебігу захворювання

Параметр	B	Середньоквадратична похибка	Вальд	Exp (B)	95 % довірчий інтервал для Exp (B)	
					нижня	верхня
NOS3 4a/b * BMI	-0,068	0,033	4,367	0,934	0,877	0,996
Константа	-1,188	0,267	19,828	0,305		

Встановлено, що взаємодія між варіантом гена NOS3 та індексом маси тіла статистично значуще впливає на ймовірність розвитку тяжкого перебігу РС. Зокрема, значення коефіцієнта регресії (B) для параметра взаємодії становило – 0,068 при середньоквадратичній похибці 0,033. Статистична значущість моделі підтверджується значенням критерію Вальда (Wald = 4,367), що відповідає достовірному рівню статистичної значущості.

Показник відношення шансів Exp(B), який характеризує зміну ймовірності розвитку тяжкого перебігу захворювання при зміні досліджуваного параметра,

становив 0,934. Довірчий інтервал для цього показника (95 % ДІ 0,877-0,996) не перетинає одиницю, що також підтверджує статистичну значущість виявленої взаємодії. Отримане значення Exp(B) менше одиниці свідчить про те, що взаємодія між генетичним фактором та індексом маси тіла може мати модифікуючий вплив на ризик розвитку тяжкого перебігу РС.

Параметр константи у моделі становив 1,188 при стандартній похибці 0,267, що відповідає значенню критерію Вальда 19,828. Значення Exp(B) для константи дорівнювало 0,305, що відображає базову ймовірність розвитку тяжкого перебігу захворювання за відсутності впливу досліджуваних факторів.

Отримані результати свідчать про наявність статистично значущої ген-факторної взаємодії між поліморфним варіантом 4a/b гена NOS3 та індексом маси тіла у формуванні тяжкого перебігу РС. Ця взаємодія генетичних і метаболічних факторів може відігравати важливу роль у формуванні індивідуальних особливостей перебігу РС.

Висновки до розділу 4

1. Встановлено, що поліморфізми генів фолатзалежного метаболізму MTHFR (rs1801131, rs1801133) та RFC (rs1051266) є вагомими генетичними детермінантами схильності до розвитку розсіяного склерозу (РС). Носійство алеля 1298C гена MTHFR (rs1801131) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку РС (OR = 1,61; 95% CI: 1,01–2,58), тоді як носійство алеля 1298A має протективний ефект (OR = 0,62; 95% CI: 0,39–0,9).
2. Аналіз поліморфізму rs1051266 гена RFC показав статистично значущий зв’язок із ризиком розвитку РС: генотип 80GG має виражений протективний ефект (p = 0,0056), тоді як носійство генотипу 80GA (p = 0,0266) та алелі 80A (p = 0,0251) асоціюється зі зростанням ймовірності розвитку захворювання.
3. Виявлено значущий комбінований вплив досліджуваних поліморфізмів: поєднання 1298AC (MTHFR) + 80GA (RFC) зумовлює істотне підвищення ризику розвитку РС (OR = 3,56; 95% CI: 1,47–8,59), тоді як генетичні

комбінації 677CC + 80GG, 1298AA + 80GG та 1298AC + 80GG асоціюються зі зниженням ризику захворювання, що підкреслює важливість міжгенних взаємодій у формуванні схильності до РС.

4. Показано, що генетичні варіанти гена RFC мають прогностичне значення щодо клінічного перебігу РС: носії генотипу 80GA характеризуються достовірно нижчими показниками інвалідизації за шкалою EDSS ($p = 0,001$), зокрема при тривалості захворювання понад 5 років, що свідчить про більш сприятливий функціональний прогноз. Сукупність отриманих даних підтверджує, що поліморфізми MTHFR та RFC впливають не лише на ризик розвитку РС, але й на особливості його клінічного перебігу.
5. Встановлено значущу роль варіанта 4a/b гена NOS3 у розвитку РС: генотип 4bb знижує ризик виникнення захворювання, тоді як алель 4a підвищує ймовірність його маніфестації. Водночас, цей генетичний чинник не впливає на вік дебюту, тип перебігу та ступінь неврологічних порушень, що відображає його специфічний та багатофакторний внесок у патогенез РС.

Результати власних досліджень до даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Lafarenko M, Nehrych N, Fishchuk L, Popova O, Rossokha Z, Nehrych T. The 4A/B polymorphism of the NOS3 gene as a predictor of susceptibility and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2024 Dec 27 [cited 2025 Mar 2];76(2). https://doi.org/10.25040/ntsh2024.02.20
2. Nehrych T, Lafarenko M, Nehrych N, Rossokha Z, Fishchuk L, Gorovenko N. The impact of variants of the MTHFR (rs1801133, rs1801131) and RFC (rs1051266) genes and their combinations on the risk and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2025;77(1). https://doi.org/10.25040/ntsh
3. Негрич ТІ, Лафаренко МЯ, Негрич НО, Россоха ЗІ, Фіщук ЛЄ, Горовенко НГ. Аналіз взаємозв’язку показників фолатного обміну, статусу вітаміну D,

варіантів гена MTHFR з клінічними особливостями перебігу розсіяного склерозу. Клінічна та профілактична медицина. 2025;(6):65–73. https://doi:10.31612/2616-4868.6.2025.07.

4. Лафаренко МЯ. Варіант 4a/b гена NOS3 як прогностичний маркер розвитку та перебігу розсіяного склерозу. У: Towards a Holistic Understanding: Interdisciplinary Approaches to Tackle Global Challenges and Promotion of Innovative Solutions: матеріали II Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції; 2025 Бер 13–14; Дніпро, Україна. Дніпро; 2025. с. 146–7.
5. Nehrych T, Lafarenko M, Rossokha Z. Genetic variants of MTHFR and RFC in patients with multiple sclerosis. In: 20th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference Abstracts; 2025 Apr 2–3; Prague, Czech Republic. p. 20.
6. Лафаренко МЯ. Варіант 4a/b гена NOS3 як прогностичний маркер розвитку та перебігу розсіяного склерозу. У: Towards a Holistic Understanding: Interdisciplinary Approaches to Tackle Global Challenges and Promotion of Innovative Solutions: матеріали II Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції; 2025 Бер 13–14; Дніпро, Україна. Дніпро; 2025. с. 146–7.

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ВАРІАНТІВ ГЕНА MTHFR ІЗ ОСОБЛИВОСТЯМИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ ТА ПОКАЗНИКАМИ ФОЛАТНОГО ОБМІНУ І СТАТУСУ ВІТАМІНУ D

З метою поглибленого аналізу біохімічних показників серед усієї вибірки хворих на РС було сформовано репрезентативну підгрупу із 36 осіб. Відбір проводився методом рандомізації для забезпечення рівномірного розподілу клінічних характеристик та мінімізації впливу потенційних систематичних похибок. До цієї підгрупи увійшли пацієнти, які відрізнялися за віком, статтю, тривалістю та типом перебігу захворювання, наявністю сімейної обтяженості та шкідливих звичок. Це дозволяє розглядати отримані результати як такі, що відображають загальні закономірності перебігу РС у загальній досліджуваній когорті.

Загальну клінічну характеристику хворих на РС, включених до дослідження, наведено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Клінічна характеристика обстежених хворих на РС

Показник		Хворі на РС (n=36)
Вік, років		34,5 [30,0; 41,3]
BMI, кг/м2		21,3 [20,3; 25,7
Стать	Жіноча	26 (72,2%)
	Чоловіча	10 (27,8%)
Вік дебюту, кількість років		27,0 [22,0; 31,8]
Тривалість перебігу захворювання, років		5,0 [2,0; 13,0]
Сімейна обтяженість	Так	27 (75,0%)
	Ні	9 (25,0%)
Тип перебігу РС	Ремітуючо-рецидивуючий	30 (83,3%)
	Вторинно-прогресуючий	4 (11,1%)
	Первинно-прогресуючий	2 (5,6%)

Завершення таблиці 5.1

Кількість балів за шкалою EDSS		2,0 [1,5;3,5]
Тютюнопаління	Так	24 (72,7%)
	Ні	9 (27,3%)
MTHFR rs1801133	CC	15 (41,7%)
	CT	19 (52,8%)
	TT	2 (5,6%)
Примітки: BMI – індекс маси тіла		

Аналіз даних, наведених у таблиці 5.1, свідчить, що серед обстежених хворих на РС переважали жінки (72,2%), що узгоджується з даними літератури про більшу поширеність РС серед осіб жіночої статі. Медіанний вік хворих становив 34,5 [30,0; 41,3] років, а дебют захворювання відзначався у відносно молодому віці – у середньому 27,0 [22,0; 31,8] років. Медіанна тривалість перебігу хвороби у цій групі склала 5,0 [2,0; 13,0] років, що дозволяє охопити як хворих на початкових стадіях захворювання, так і осіб із тривалішим анамнезом.

Більшість обстежених пацієнтів (83,3%) мали ремітуючо-рецидивуючий тип перебігу РС, тоді як вторинно- та первинно-прогресуючі форми зустрічалися значно рідше (11,1% та 5,6% відповідно). Медіанний показник інвалідизації за шкалою EDSS становив 2,0 [1,5; 3,5] бала, що відповідає легкому або помірному неврологічному дефіциту.

Особливу увагу привертає високий відсоток хворих із сімейною обтяженістю – 75,0%, що може свідчити про генетичну схильність до розвитку РС. Також 72,7% обстежених вказали на наявність тютюнопаління, що розглядається як один із можливих факторів ризику прогресування хвороби.

При генотипуванні поліморфізму MTHFR rs1801133 найбільш поширеним виявився гетерозиготний варіант CT (52,8%), тоді як гомозиготний варіант TT виявлено лише у 5,6% хворих.

Варто зазначити, що клінічні характеристики цієї рандомно сформованої групи статистично не відрізнялися від аналогічних показників у повній когорті з 113 хворих на РС, що підтверджує репрезентативність вибірки та дозволяє екстраполювати подальші біохімічні результати на всю досліджувану популяцію.

У групі хворих на РС було проведено біохімічне дослідження з визначенням основних метаболітів фолатного циклу та рівня вітаміну D. Результати порівнювалися з аналогічними показниками контрольної групи осіб без неврологічної патології. Отримані дані наведено у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Рівні досліджуваних біохімічних маркерів у хворих на РС

Параметр	Показник	Референсні значення
Гомоцистеїн, мкмоль/л	13,67 [6,89;57]	3,7-11
Вітамін B12, пг/мл	489,59 [185;1330]	200,0-900,0
Фолієва кислота, нг/мл	6,59 [2,21;23,6]	3,1-17,5
Вітамін D, нг/мл	26,68 [5,4;61,14]	30,0-70,0

Порівняльний аналіз показників фолатного обміну та рівнів вітаміну D у хворих на РС і здорових осіб продемонстрував достовірні відмінності між групами.

У хворих на РС відзначалося підвищення рівня гомоцистеїну: медіана становила 11,6 [8,5; 15,1] мкмоль/л, що було статистично вище, ніж у контрольній групі (9,7 мкмоль/л; $p = 0,043$). Додатковий аналіз показав медіанне значення 13,67 мкмоль/л у межах вибірки, що свідчить про тенденцію до гіпергомоцистеїнемії та потенційне порушення метаболізму фолатів.

Рівень вітаміну B12 у хворих на РС (422,0 [288,0; 601,0] пг/мл) не мав статистично значущих відмінностей порівняно з групою контролю (524,1 пг/мл; $p = 0,69$). Проте у частини хворих показники наближалися до нижньої межі норми, що може мати клінічне значення за наявності інших метаболічних дисфункцій.

Водночас, спостерігалося достовірне зниження рівня фолієвої кислоти: 4,8 [3,1; 8,4] нг/мл проти 14,5 нг/мл у контрольній групі ($p < 0,001$). Хоча медіанне значення 6,6 нг/мл формально відповідало мінімальним референтним величинам, його поєднання з гіпергомоцистеїнемією може свідчити про функціональну недостатність фолатів.

Найбільш виражені зміни виявлено щодо рівня вітаміну D. У хворих на РС він становив 23,3 [17,0; 35,6] нг/мл, що більш ніж удвічі нижче, ніж у контрольній групі (47,2 нг/мл; $p < 0,001$). Медіанне значення 26,7 нг/мл відповідало критеріям дефіциту вітаміну D, а в окремих випадках зафіксовано критично низькі показники (<10 нг/мл).

Загалом отримані дані свідчать про комбінацію гіпергомоцистеїнемії, дефіциту фолатів та недостатності вітаміну D у хворих на РС, тоді як забезпеченість вітаміном В12 загалом зберігалася в межах нормальних значень.

Для клінічної ілюстрації отриманих результатів наводимо клінічний випадок хворої з тяжким перебігом РС.

Хвора Г.Н. 1993 року народження, із обтяженим сімейним анамнезом (мати хворіє на РС), захворіла у віці 16 років. Дебют захворювання характеризувався порушенням ходи, парестезіями у лівих кінцівках, нудотою та блюванням.

Протягом перших років захворювання спостерігалося поступове прогресування із формуванням численних вогнищ демієлінізації у головному мозку за даними МРТ (2009–2012 рр.). У 2012–2017 рр. пацієнтка отримувала патогенетичну терапію. У цей період загострень не зафіксовано, однак МРТ демонструвало появу нових вогнищ у супра- та інфратенторіальних відділах головного мозку, а також у стовбурі головного мозку.

З 2018 року відзначалося наростання клінічної активності: загострення 2–3 рази на рік, погіршення координації, поява мозочкової атаксії, дизартрії, асиметрії обличчя та сенсорних порушень. У 2019 р. виникло різке погіршення стану з вираженим головокружінням та хиткістю при ходьбі, а у 2021 р. – асиметрія обличчя з необхідністю стаціонарного лікування.

Неврологічний огляд у 2024 р. виявив спастичний тетрапарез (більше виражений у нижніх кінцівках), мозочкову атаксію, лівобічну гемігіпестезію, дизартрію, дисфункцію тазових органів (часткова затримка сечі). МРТ 2022-2023 рр. (рисунки 5.1, 5.2, 5.3, 5.4) продемонструвало появу численних вогнищ демієлінізації у головному та спинному мозку, порівняно з попередніми дослідженнями.

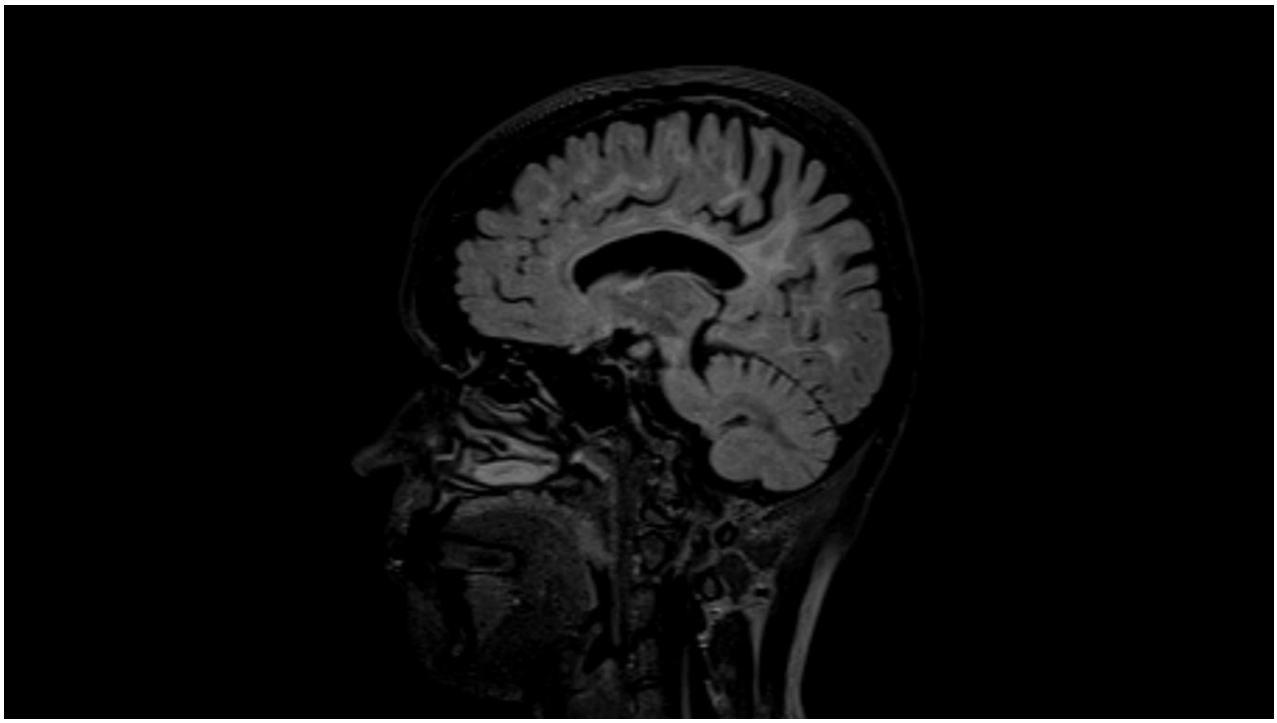


Рисунок 5.1– МРТ головного мозку хворої Г.Н. від 14.02.2022 р.

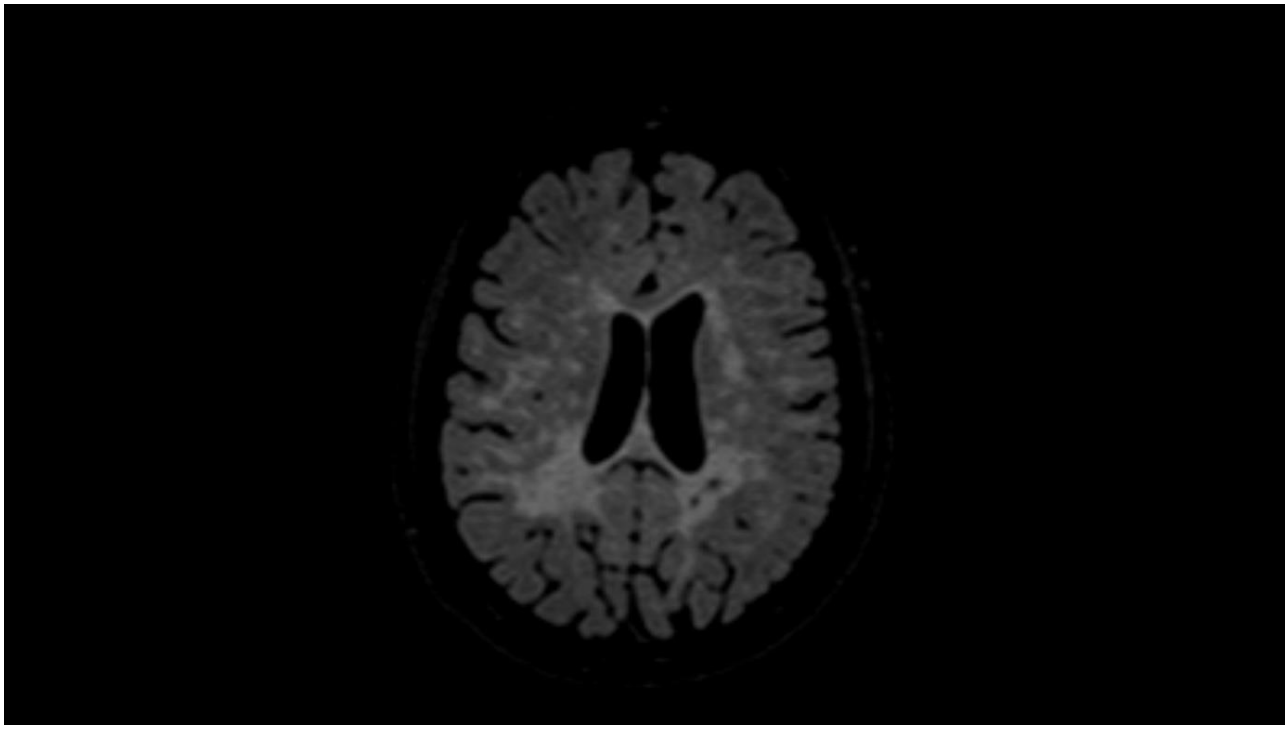


Рисунок 5.2 – МРТ головного мозку хворої Г.Н. від 14.02.2022 р.

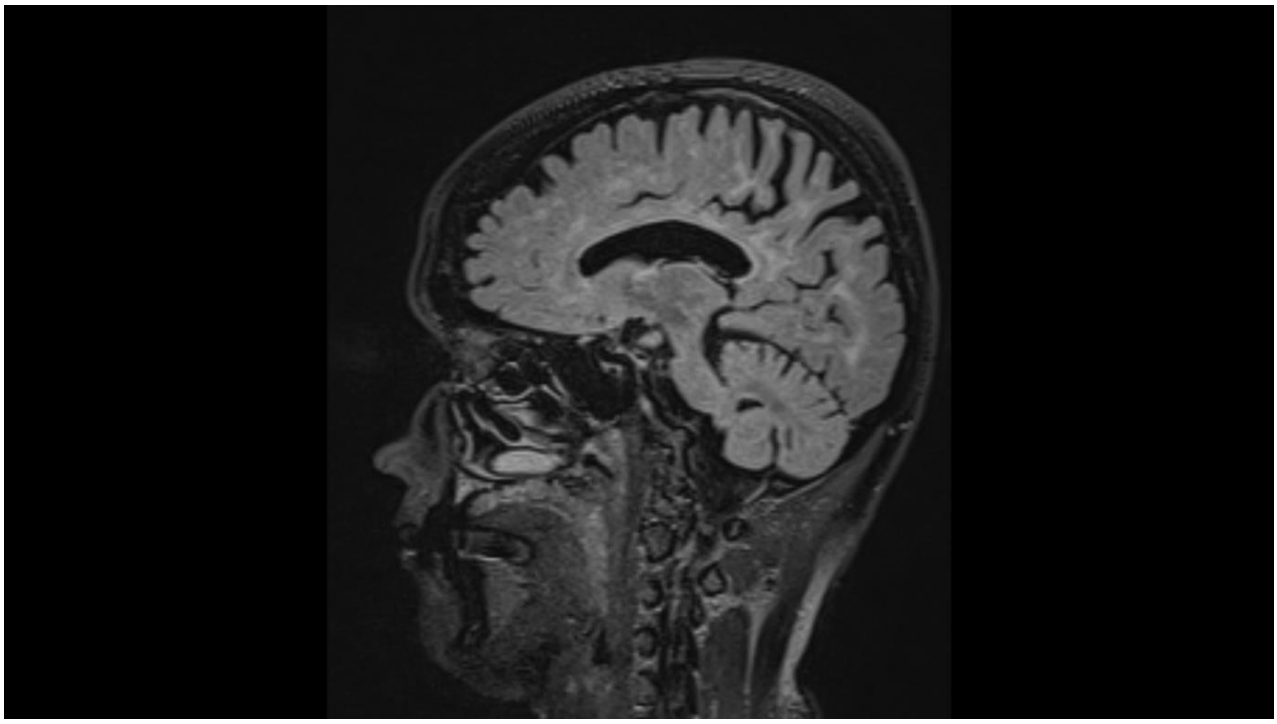


Рисунок 5.3 – МРТ головного мозку хворої Г.Н. від 21.06.2023 р.

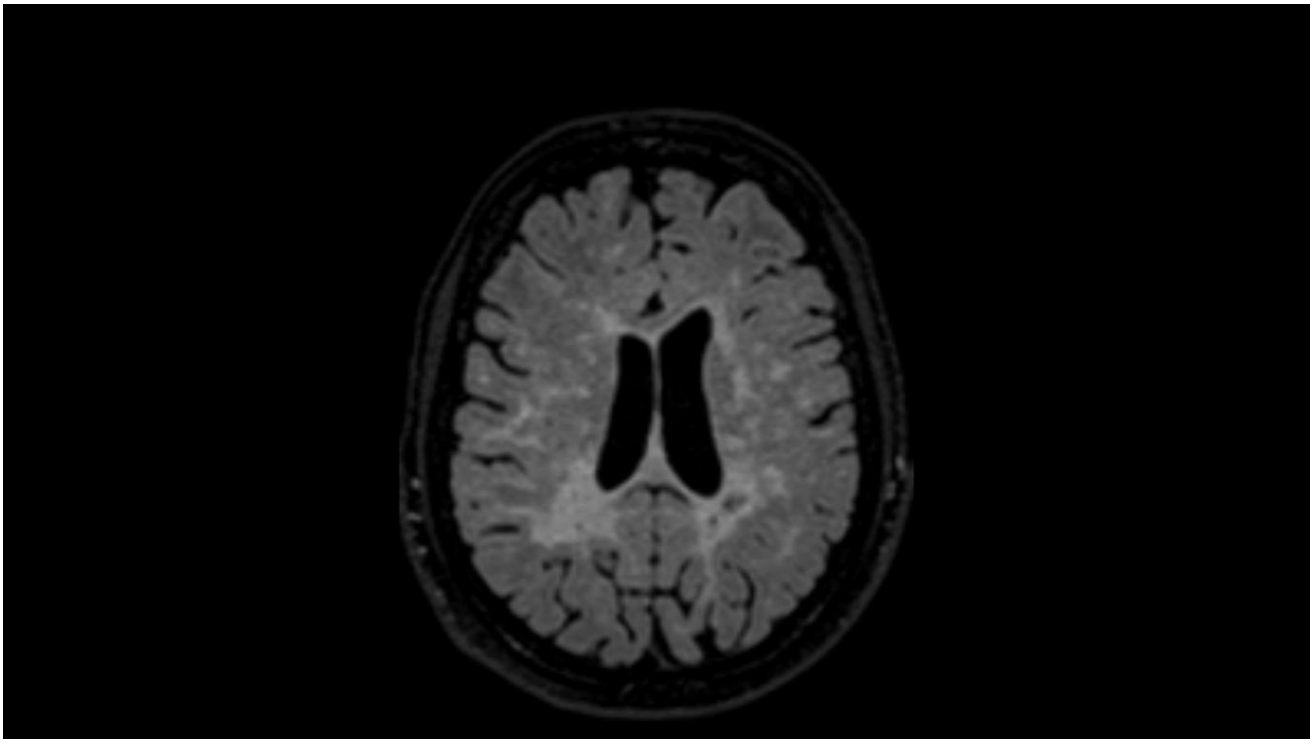


Рисунок 5.4 – МРТ головного мозку хворої Г.Н. від 21.06.2023 р.

Особливістю описаного випадку є виражений дефіцит вітаміну D (5,4 нг/мл) на тлі прогресуючого перебігу захворювання. Діагноз: розсіяний склероз,

цереброспінальна форма, вторинно-прогресуючий тип перебігу із загостреннями, спастичний тетрапарез, мозочкова атаксія, часткова атрофія дисків зорових нервів, дисфункція тазових органів.

З метою поглибленої оцінки факторів, що можуть впливати на біохімічні параметри у хворих на РС, проведено аналіз асоціацій між рівнями основних метаболітів та категоріальними змінними, які відображають клініко-анамнестичні особливості пацієнтів. У подальшому наведено лише ті показники, для яких були встановлені статистично значущі відмінності або виявлені тенденції до них, що потенційно може мати значення для розуміння патогенезу та перебігу РС, а також для розробки персоналізованих терапевтичних стратегій.

Отримані дані продемонстрували, що рівень вітаміну B12 був достовірно нижчим у хворих на РС, які мали звичку до тютюнопаління, порівняно з тими, хто не палив ($p = 0,043$). Це може свідчити про негативний вплив тютюнопаління на забезпеченість організму вітаміном B12, що, у свою чергу, потенційно може погіршувати перебіг захворювання (рис. 5.5).

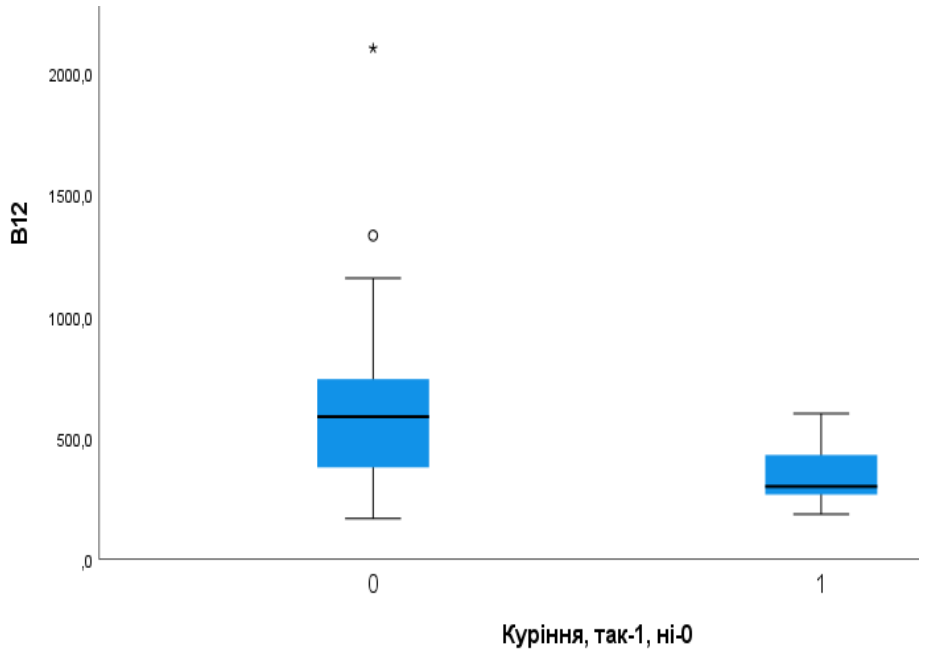


Рис. 5.5 – Рівні вітаміну B12 у сироватці крові хворих на РС залежно від статусу тютюнопаління

Окремий аналіз показав, що у пацієнтів із вторинно-прогресуючим типом перебігу РС рівень гомоцистеїну був достовірно вищим порівняно з групою із ремітуючо-рецидивуючим типом (p = 0,017) та мав тенденцію до перевищення показників у осіб із первинно-прогресуючим типом (p = 0,055) (рис. 5.6). Це дозволяє припустити, що гіпергомоцистеїнемія є більш характерною для хворих на РС із вторинно-прогресуючим перебігом захворювання та може бути пов’язана з більш тяжким клінічним фенотипом.

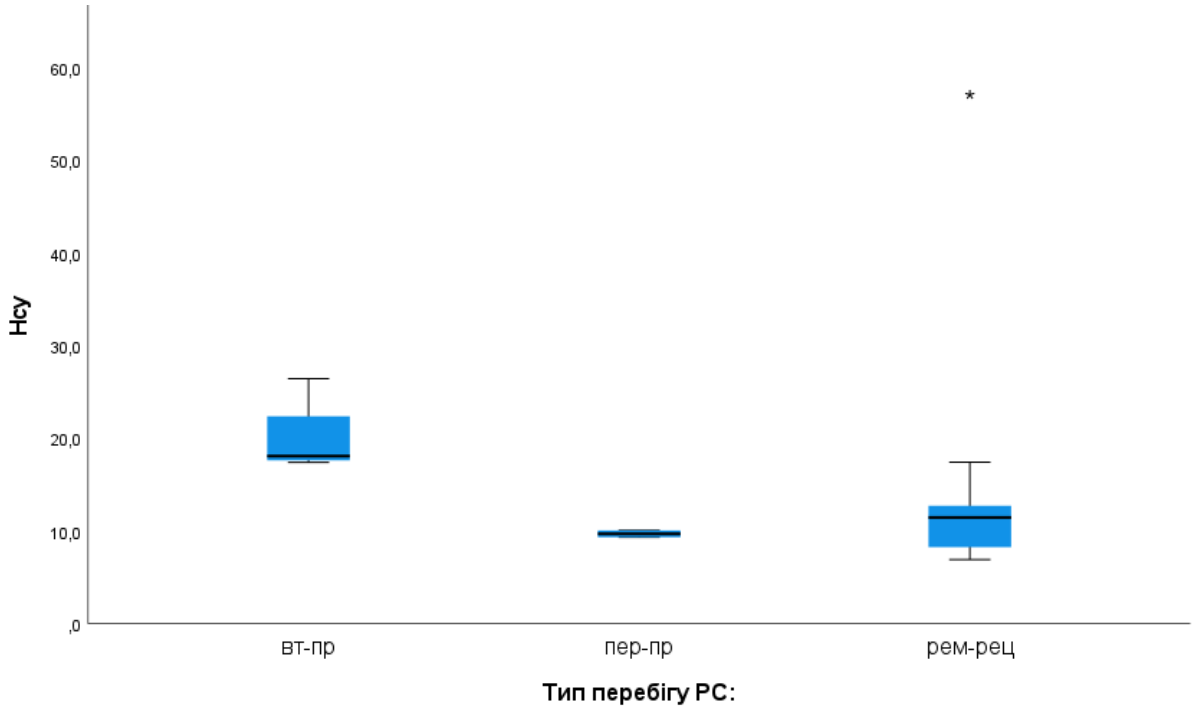


Рис. 5.6 – Рівні гомоцистеїну у сироватці крові хворих на РС залежно від типу перебігу захворювання

Для ілюстрації отриманих результатів наведимо клінічний випадок хворої із тяжким перебігом РС, у якої спостерігалася виражена гіпергомоцистеїнемія (рівень гомоцистеїну — 57 мкмоль/л).

Хвора Л.Р. 1976 року народження, із обтяженим сімейним анамнезом щодо РС (у 2023 році захворювання було діагностовано у її доньки). Вважає себе хворою з 2006 року, коли у неї у віці 30 років вперше з’явилися скарги на утруднену ходу, порушення координації, головний біль та дисфункцію тазових органів за типом часткового нетримання сечі. Проведена у вересні 2006 року

МРТ головного мозку показала множинні вогнища демієлінізації, характерні для РС, на підставі чого було встановлено діагноз і розпочато лікування. У подальшому перебіг захворювання супроводжувався періодичними загостреннями. У 2008, 2009, 2012, 2013 та 2016 роках відзначалося наростання неврологічного дефіциту у вигляді прогресуючих рухових порушень, розладів координації, сенсорних порушень, посилення дисфункції тазових органів. Зміни на МРТ у 2016 р. представлено на рисунках 5.7 та 5.8.

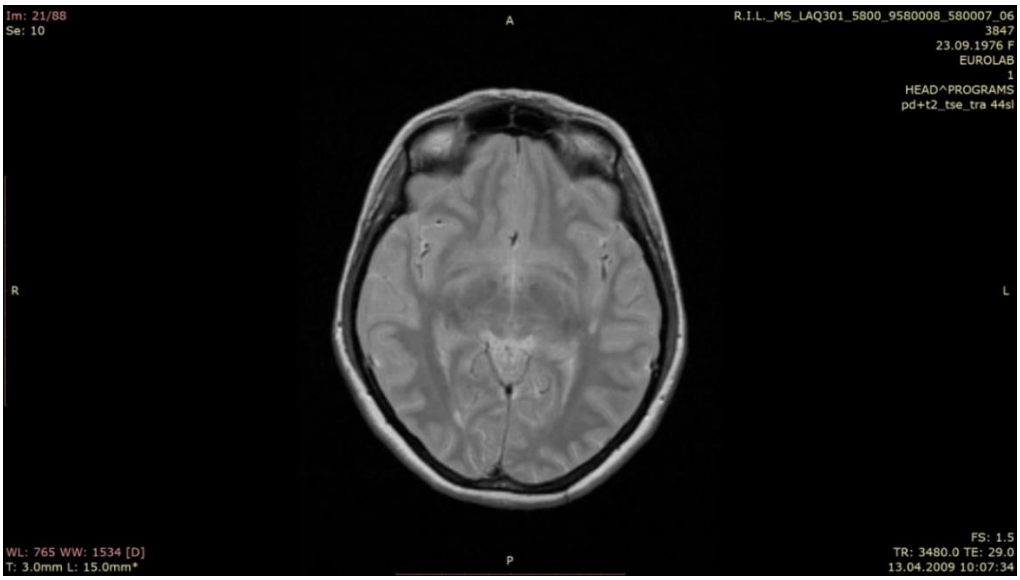


Рисунок 5.7 – МРТ головного мозку хворої Л.Р. від 31.10.2016 р.

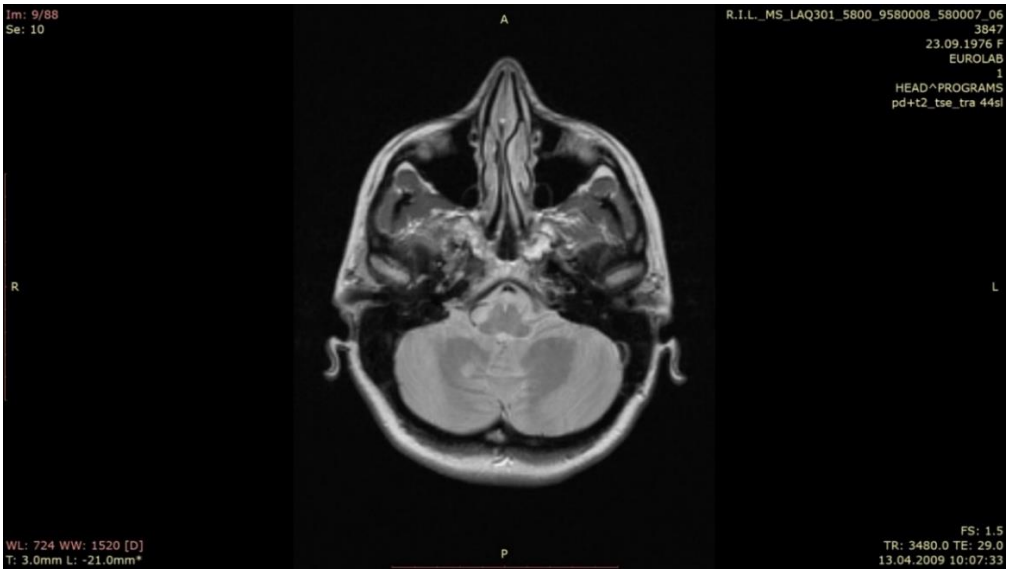


Рисунок 5.8 – МРТ головного мозку хворої Л.Р. від 31.10.2016 р.

У 2019 році у пацієнтки зафіксовано два загострення (квітень і жовтень), які супроводжувалися різким погіршенням ходи, вираженою слабкістю у нижніх кінцівках і потребою сторонньої допомоги при пересуванні. МРТ головного та спинного мозку, проведене у 2022 році, виявило численні вогнища демієлінізації у паренхімі обох півкуль головного мозку, базальних гангліях, мозочку та шийному відділі спинного мозку (С4–С6), а також активне вогнище з накопиченням контрастної речовини у правій лобній частці, що свідчить про триваючу активність демієлінізуючого процесу.

При неврологічному обстеженні у 2024 році відзначено виражений спастичний тетрапарез із переважним ураженням нижніх кінцівок (гіперрефлексію сухожилкових рефлексів із розширеними рефлексогенними зонами, патологічні стопні знаки з обох боків), горизонтальний ністагм, значні координаторні порушення з промахуванням при виконанні проб та порушенням статики з падінням у позі Ромберга. Хода різко утруднена, можливе пересування лише зі сторонньою допомогою. Відзначалося також порушення функції тазових органів за типом часткового нетримання сечі. Лабораторні дослідження продемонстрували виражену гіпергомоцистеїнемію (57 мкмоль/л), що істотно перевищує референтні значення й може асоціюватися з прогресуючим перебігом захворювання. На підставі клінічних, лабораторних та нейровізуалізаційних даних було встановлено діагноз розсіяного склерозу, ремітуючо-рецидивуючий тип перебігу, із формуванням вираженого спастичного тетрапарезу, мозочкової атаксії, тяжким порушенням ходи та координації, дисфункцією тазових органів за типом часткового нетримання сечі.

Таким чином, у рандомно сформованій когорті хворих на РС було виявлено статистично значущі відмінності та кореляційні зв’язки, що стосувалися рівнів гомоцистеїну, фолієвої кислоти та вітаміну D у сироватці крові пацієнтів. Отримані результати опосередковано підтверджують ключову роль порушень фолатного обміну у патогенезі та клінічному перебігу РС.

З метою оцінки взаємозв’язків між біохімічними параметрами та клінічними характеристиками у хворих на РС і генетичними маркерами проведено кореляційний аналіз, результати якого наведено у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Значущі кореляції між біохімічними показниками та клінічними характеристиками хворих на РС та генетичними маркерами

Параметри, між якими обчислювалась кореляція	Коефіцієнт кореляції, rs	p
Гомоцистеїн – Фолієва кислота	-0,40	0,047
Гомоцистеїн – Кількість балів за шкалою EDSS	0,41	0,037
Вітамін B12 – Наявність тютюнопаління	-0,42	0,038
Фолієва кислота – Варіант rs1801133 гена MTHFR	-0,40	0,034
Вітамін D – Кількість балів за шкалою EDSS	-0,44	0,008

Проведений нами аналіз показав кілька статистично значущих взаємозв’язків. По-перше, виявлено негативну кореляцію між рівнем гомоцистеїну та фолієвої кислоти (rs = –0,40; p = 0,047), що свідчить про те, що зі зростанням концентрації фолатів рівень гомоцистеїну зменшується. По-друге, встановлено позитивний зв’язок між рівнем гомоцистеїну та ступенем інвалідизації за шкалою EDSS (rs = 0,41; p = 0,037), тобто підвищений рівень гомоцистеїну асоціюється з вищими показниками неврологічного дефіциту.

Крім того, отримані дані продемонстрували негативну асоціацію між рівнем вітаміну B12 та тютюнопалінням (rs = –0,42; p = 0,038), що вказує на потенційний вплив куріння на зниження забезпеченості цим вітаміном. Подібний негативний зв’язок виявлено між рівнем фолієвої кислоти та варіантом rs1801133 гена MTHFR (rs = –0,40; p = 0,034), де носії генотипу CC мали вищі показники фолатів порівняно з іншими алельними варіантами.

Нарешті, встановлено зворотний зв’язок між рівнем вітаміну D та показником EDSS (rs = –0,44; p = 0,008): хворі з вищими рівнями вітаміну D мали менший ступінь неврологічного дефіциту.

Варто зазначити, що виявлені кореляції стосувалися підгрупи хворих молодого віку із середньою тривалістю захворювання близько 5 років і відносно низьким рівнем інвалідизації. Незважаючи на це, отримані результати мають важливе клінічне значення, оскільки свідчать про можливість корекції метаболічних порушень шляхом нормалізації рівня фолатів та вітаміну D у таких хворих.

Незважаючи на те, що при кореляційному аналізі було виявлено статистично значущий негативний зв’язок між рівнем фолієвої кислоти та варіантом rs1801133 гена MTHFR (rs = –0,40; p = 0,034) (таблиця 5.3), додатковий порівняльний аналіз не продемонстрував достовірних відмінностей у концентраціях фолієвої кислоти між носіями різних генотипів за цим варіантом (p = 0,057) (рис. 5.9).

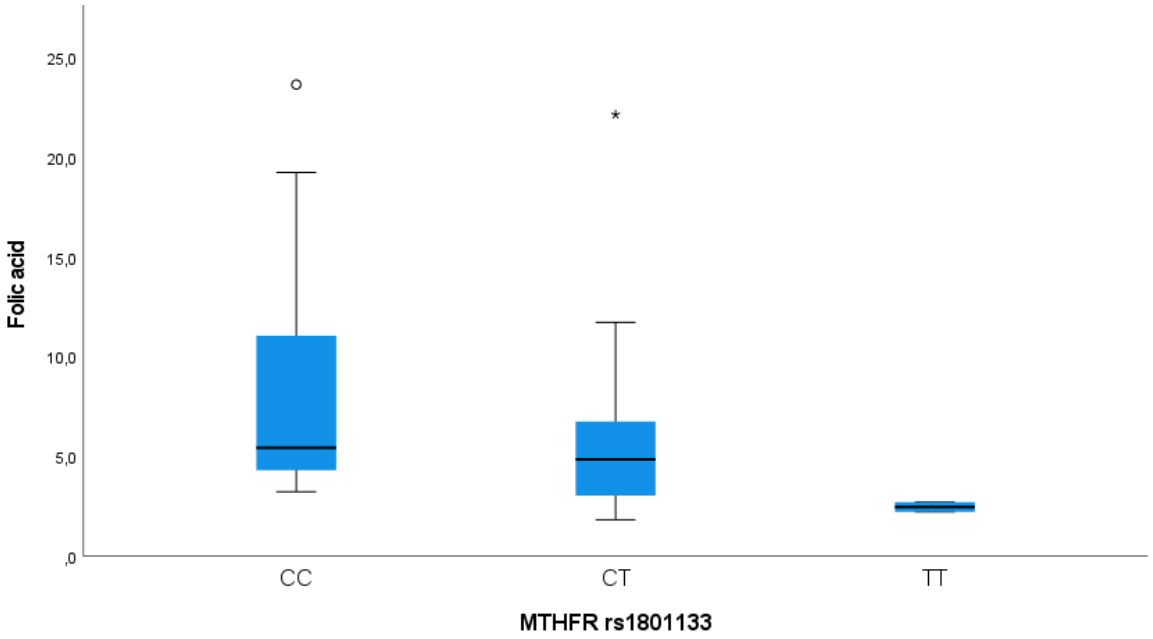


Рис. 5.9 – Рівні фолієвої кислоти у хворих на РС залежно від генотипу за варіантом rs1801133 гена MTHFR

Таким чином, хоча отримані дані свідчать про можливий вплив поліморфізму rs1801133 на метаболізм фолатів, виявлені тенденції потребують

підтвердження у більш чисельних вибірках та з урахуванням потенційних факторів модифікації.

Висновки до розділу 5

1. Рівень гомоцистеїну у хворих на РС був достовірно підвищеним (медіана 11,6 мкмоль/л), тоді як рівні фолієвої кислоти (4,8 нг/мл) та вітаміну D (23,3 нг/мл) були статистично значуще зниженими ($p < 0,001$ для обох порівнянь) порівняно з контрольною групою.
2. Аналіз клініко-анамнестичних характеристик продемонстрував, що рівень вітаміну B12 був статистично значуще нижчим у обстежених нами пацієнтів, які палили, порівняно з тими, хто не мав цієї звички ($p = 0,043$). Крім того, виявлено негативну кореляцію між рівнем вітаміну B12 та тютюнопалінням ($rs = –0,42$; $p = 0,038$), що свідчить про потенційний вплив куріння на зниження забезпеченості цим вітаміном.
3. Встановлено, що пацієнти із вторинно-прогресуючим типом перебігу РС мали достовірно вищі рівні гомоцистеїну, ніж особи з ремітуючо-рецидивуючим типом ($p = 0,017$).
4. Кореляційний аналіз виявив негативний зв’язок між рівнем гомоцистеїну та концентрацією фолієвої кислоти ($rs = –0,40$; $p = 0,047$), а також позитивну кореляцію між рівнем гомоцистеїну та вираженістю неврологічного дефіциту за шкалою EDSS ($rs = 0,41$; $p = 0,037$). Додатково встановлено негативну асоціацію між рівнем фолієвої кислоти та варіантом rs1801133 гена MTHFR ($rs = –0,40$; $p = 0,034$), при цьому носії генотипу CC мали вищі показники фолатів порівняно з іншими алельними варіантами. Також підтверджено зворотний зв’язок між рівнем вітаміну D та показником EDSS ($rs = –0,44$; $p = 0,008$), що свідчить про менший ступінь неврологічного дефіциту у пацієнтів із вищими рівнями вітаміну D.
5. У пацієнтів із уже діагностованим РС генотип 4bb асоційований із тяжчим перебігом хвороби, підвищенням індексу маси тіла та адитивним впливом цих чинників на формування несприятливого клінічного прогнозу.

Імовірним механізмом цього явища є подвійний ефект фізіологічного рівня оксиду азоту: на ранніх етапах він знижує окислювальний стрес і забезпечує нейропротекцію, тоді як у прогресуючій фазі за умов системного запалення та імунної активації може відбуватися порушення функції NOS3.

6. Взаємодія NOS3 з модифікуючими факторами, зокрема ожирінням і глюкокортикоїдною терапією, здатна посилювати негативний клінічний вплив генотипу 4bb. Для глибшого розуміння функціональних механізмів впливу NOS3 доцільно поєднувати таргетовані генетичні дослідження з широкомасштабними аналізами асоціацій усього геному (GWAS) з метою ідентифікації складних взаємодій численних генетичних варіантів із малим ефектом.
7. Отримані результати підкреслюють, що гіпергомоцистеїнемія, дефіцит фолієвої кислоти та вітаміну D, а також знижений рівень вітаміну B12 у пацієнтів, які палять, асоціюються з більш тяжким клінічним фенотипом РС.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Негрич ТІ, Лафаренко МЯ, Негрич НО, Россоха ЗІ, Фіщук ЛЄ, Горовенко НГ. Аналіз взаємозв’язку показників фолатного обміну, статусу вітаміну D, варіантів гена MTHFR з клінічними особливостями перебігу розсіяного склерозу. Клінічна та профілактична медицина. 2025;(6):65–73. https://doi:10.31612/2616-4868.6.2025.07.

РОЗДІЛ 6
ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРОГРЕСУЮЧОГО ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Сучасний етап розвитку клінічної неврології та лабораторної медицини характеризується активним пошуком біомаркерів РС, які могли б бути корисними не лише для ранньої діагностики, але й для оцінки ризику несприятливого перебігу захворювання та індивідуалізації ведення пацієнтів. Незважаючи на значний прогрес у вивченні патогенезу РС, окремі клінічні, генетичні та біохімічні показники при ізольованому використанні можуть мати обмежену прогностичну цінність, що обґрунтовує їх інтеграцію у комплексні прогностичні моделі.

Особливу увагу приділяють можливій ролі порушень фолатного обміну, гіпергомоцистеїнемії, забезпеченості вітамінами групи B і D, а також поліморфізмів MTHFR, RFC1 та NOS3 у формуванні особливостей клінічного перебігу РС. Психоемоційні фактори, зокрема депресивні та тривожні прояви, також можуть бути пов’язані з клінічним станом та ступенем інвалідизації, що відображає мультифакторіальний характер захворювання.

На основі результатів проведеного дослідження розроблено прогностичну модель для оцінки індивідуального ризику прогресування РС, зокрема ризику подальшого наростання інвалідизації за шкалою EDSS. З огляду на мультифакторіальний характер досліджуваних показників модель представлено у вигляді структурованого алгоритму, що передбачає послідовний аналіз клініко-демографічних, генетичних та біохімічних характеристик пацієнта.

Такий підхід дає можливість систематизувати результати обстеження та здійснювати їх інтегровану інтерпретацію в контексті оцінки ризику подальшого наростання інвалідизації. Модель передбачає розрахунок сумарного прогностичного бала та стратифікацію пацієнтів на групи низького, помірного і високого ризику.

Клініко-лабораторний алгоритм оцінки ризику прогресування РС зображено на рисунку 6.1.

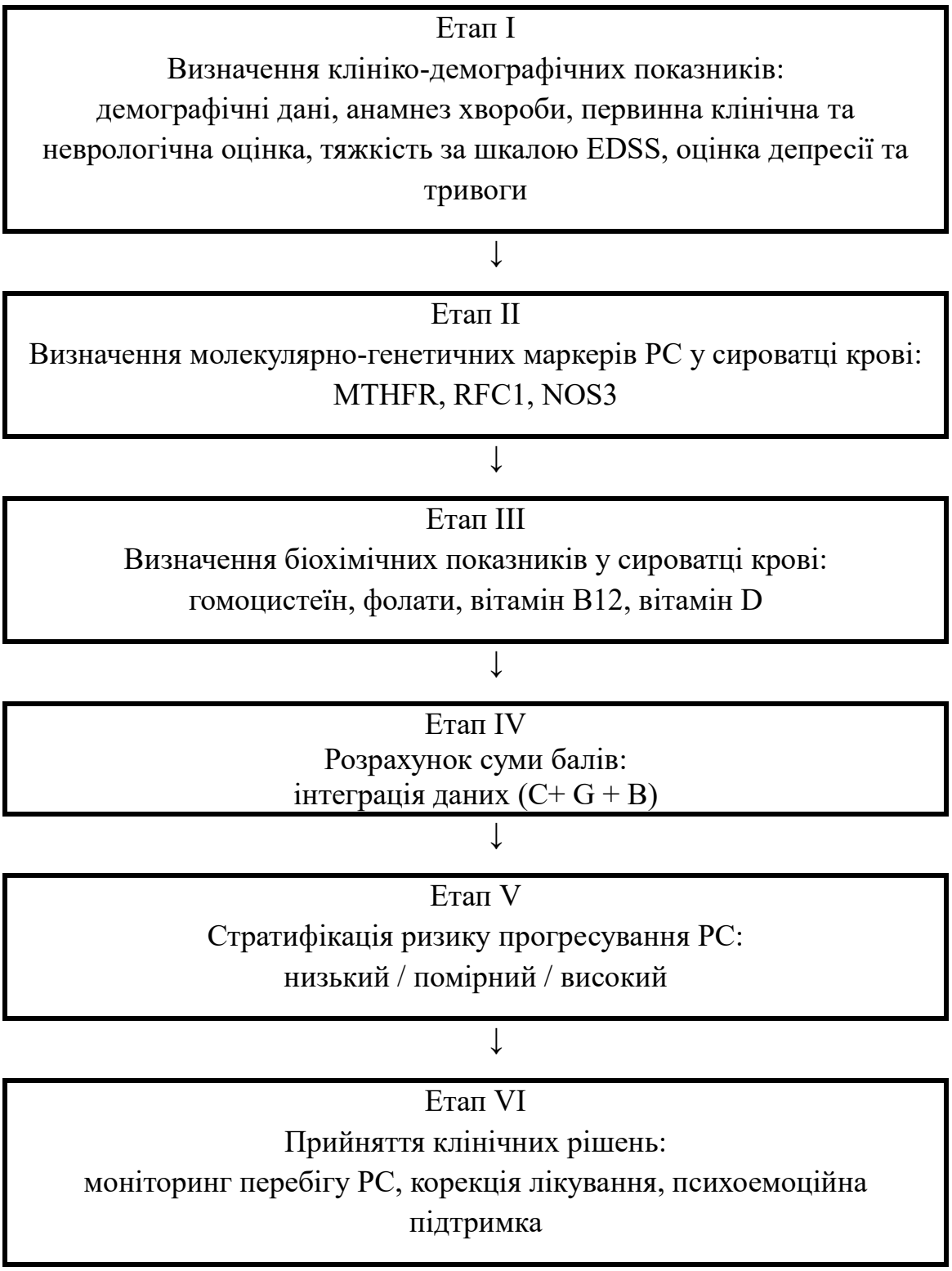


Рисунок 6.1 – Клініко-лабораторний алгоритм оцінки ризику прогресування розсіяного склерозу

Етап І. Визначення клініко-демографічних показників: демографічні дані, анамнез захворювання, первинна клінічна оцінка, рівень інвалідизації за шкалою EDSS, оцінка депресії та тривоги.

Перший етап клініко-лабораторного алгоритму передбачає проведення детальної клінічної оцінки хворого на РС, включаючи збір анамнезу, аналіз перебігу захворювання та визначення основних клініко-демографічних показників. Особливу увагу приділяють тривалості захворювання, віку пацієнта, характеру дебюту та наявності факторів, які можуть бути пов'язані з особливостями подальшого перебігу захворювання та наростанням інвалідизації.

На цьому етапі важливим є виявлення клінічних особливостей перебігу РС, зокрема частоти загострень, швидкості відновлення після них та наявності стійкого неврологічного дефіциту. Аналіз анамнестичних даних дає можливість сформувати індивідуальну характеристику перебігу захворювання та виділити фактори, які потенційно можуть бути пов'язані з ризиком подальшого наростання інвалідизації.

Обов'язковим компонентом клінічного обстеження є визначення рівня інвалідизації за шкалою EDSS, яка є загальноприйнятим інструментом оцінки неврологічного дефіциту у хворих на РС. У межах запропонованого алгоритму EDSS розглядається як один із ключових показників, що відображає поточний функціональний стан пацієнта та враховується під час комплексної оцінки ризику подальшого наростання інвалідизації.

Низькі значення EDSS (до 3,0 балів) зазвичай відповідають мінімальному неврологічному дефіциту та збереженню функціональної незалежності хворого. Водночас навіть у цій групі можливе подальше наростання неврологічного дефіциту, особливо за наявності інших клінічних, метаболічних або генетичних факторів, що обґрунтовує необхідність комплексної оцінки стану пацієнта.

Помірний рівень інвалідизації (EDSS 3,5–5,0 балів) свідчить про наявність стійкого неврологічного дефіциту, що може включати порушення ходи, координації або чутливості. У межах запропонованої моделі такі показники

враховуються разом із біохімічними та генетичними маркерами під час оцінки ризику подальшого наростання інвалідизації.

Високі значення EDSS (≥5,5 балів) характеризуються значним обмеженням функціональної активності та можуть свідчити про більш виражений неврологічний дефіцит. У межах алгоритму такі показники розглядаються як один із компонентів підвищеного ризику подальшого наростання інвалідизації та можуть бути підставою для більш ретельного динамічного клінічного спостереження.

Окрім неврологічного статусу, на цьому етапі проводиться оцінка психоемоційного стану хворих із використанням валідованих опитувальників для виявлення проявів депресії та тривоги. Доцільним є використання шкали тривоги і депресії HADS, опитувальника Бека, опитувальника SF-36, анкети PHQ-9 та анкети «Ваше здоров'я і благополуччя». Психоемоційні порушення можуть бути пов'язані з особливостями клінічного стану, якістю життя та ступенем інвалідизації у хворих на РС, тому їх оцінка є важливою складовою комплексного обстеження.

Таким чином, перший етап алгоритму дає можливість сформувати базову клінічну характеристику пацієнта для подальшої інтеграції з генетичними та біохімічними показниками та комплексної стратифікації ризику подальшого наростання інвалідизації.

Етап II. Визначення молекулярно-генетичних маркерів РС у сироватці крові: MTHFR, RFC1, NOS3.

Другий етап клініко-лабораторного алгоритму передбачає проведення молекулярно-генетичного дослідження, спрямованого на виявлення поліморфізмів генів, що беруть участь у метаболізмі фолатного циклу та регуляції судинного тонусу. Аналіз генетичних маркерів дає можливість оцінити індивідуальні особливості метаболічних процесів, які можуть бути пов'язані з клінічним перебігом РС та ризиком подальшого наростання інвалідизації.

У межах дослідження визначали поліморфізми генів MTHFR (C677T, A1298C), RFC1 (80G>A) та NOS3, які можуть бути пов'язані зі змінами процесів

метилювання, обміну фолатів та функціонального стану ендотелію. Зазначені генетичні варіанти можуть асоціюватися з особливостями рівня гомоцистеїну, функціонування фолатного циклу та нейроваскулярних механізмів, потенційно залучених до патогенезу РС.

Поліморфізми гена MTHFR, зокрема C677T та A1298C, асоціюються зі зниженням активності ферменту метилентетрагідрофолатредуктази, що може супроводжуватися порушенням реметилювання гомоцистеїну та підвищенням його рівня. Такі метаболічні зміни можуть бути пов’язані з оксидативним стресом та нейродегенеративними процесами.

Ген RFC1 (reduced folate carrier 1) бере участь у транспорті фолатів у клітину, а його поліморфізм 80G>A може бути пов’язаний з особливостями клітинного засвоєння фолатів. Окремі варіанти цього гена можуть асоціюватися зі змінами фолатного метаболізму та розглядатися як один із факторів, що потенційно модифікують клінічний перебіг РС.

Поліморфізми гена NOS3, що кодує ендотеліальну NO-синтазу, можуть бути пов’язані з особливостями судинної регуляції та функціонального стану ендотелію. Зміни синтезу оксиду азоту можуть супроводжуватися ендотеліальною дисфункцією, яка розглядається як один із потенційних механізмів, пов’язаних із запально-дегенеративними процесами при РС.

Важливим аспектом є оцінка не лише окремих генетичних варіантів, але й їх комбінацій, які можуть формувати певний метаболічний профіль. Поєднання поліморфізмів генів фолатного циклу може мати взаємний модифікуючий ефект та бути асоційованим з особливостями перебігу захворювання.

Таким чином, молекулярно-генетичний етап алгоритму дає можливість оцінити індивідуальні генетичні особливості, потенційно пов’язані з метаболічними процесами та клінічним перебігом РС, і створює підґрунтя для їх подальшої інтеграції з біохімічними та клінічними показниками у межах запропонованої прогностичної моделі.

Етап ІІІ. Визначення біохімічних показників у сироватці крові: гомоцистеїн, фолати, вітамін B12, вітамін D.

Третій етап клініко-лабораторного алгоритму передбачає оцінку біохімічних показників, що характеризують окремі аспекти фолатного обміну та метаболічного статусу у хворих на РС. Цей етап доповнює молекулярно-генетичне дослідження та дає можливість оцінити біохімічні особливості, які можуть бути пов’язані з виявленими генетичними варіантами та клінічним перебігом захворювання.

У межах дослідження визначали рівні гомоцистеїну, фолатів, вітаміну B12 та вітаміну D, які характеризують окремі ланки фолатного обміну, метилювання та нутрієнтного статусу. Зміни цих показників можуть бути пов’язані з особливостями метаболічного профілю пацієнтів та враховуватися під час комплексної оцінки ризику подальшого наростання інвалідизації.

Підвищений рівень гомоцистеїну, або гіпергомоцистеїнемія, асоціюється з оксидативним стресом, нейротоксичними ефектами та порушенням функції ендотелію. У хворих на РС підвищення його рівня може бути пов’язане з більш вираженим неврологічним дефіцитом та особливостями перебігу захворювання.

Зниження рівня фолатів та вітаміну B12 може свідчити про зміни фолатного обміну та процесів метилювання і супроводжуватися підвищенням рівня гомоцистеїну. Оцінка цих показників може бути корисною для характеристики метаболічного та нутрієнтного статусу пацієнта і виявлення потенційно коригованих порушень.

Вітамін D бере участь у регуляції імунної відповіді, а його недостатній рівень у хворих на РС може бути пов’язаний з особливостями активності та клінічного перебігу захворювання. У межах запропонованої моделі рівень вітаміну D розглядається як один із біохімічних показників, що враховуються під час комплексної оцінки ризику.

Важливою особливістю цього етапу є використання порогових значень (cut-off), відповідно до яких окремі біохімічні показники включаються до бальної системи прогностичної моделі. Такий підхід дає можливість стандартизувати їх оцінку та інтегрувати отримані результати з клініко-демографічними та генетичними даними.

Таким чином, біохімічний етап алгоритму дає можливість охарактеризувати окремі аспекти метаболічного та нутрієнтного статусу пацієнта та інтегрувати отримані показники з клінічними і генетичними даними в межах комплексної оцінки ризику подальшого наростання інвалідизації.

Етап IV. Розрахунок суми балів: інтеграція даних (C + G + B).

Четвертий етап клініко-лабораторного алгоритму передбачає інтеграцію отриманих клініко-демографічних, молекулярно-генетичних та біохімічних даних у єдину систему оцінки ризику подальшого наростання інвалідизації при РС.

З огляду на різнорідність досліджуваних показників, для їх узагальнення застосовано бальну модель, що дає можливість стандартизувати врахування окремих факторів у формуванні сумарного прогностичного бала. У межах запропонованого підходу кожному показнику присвоюється відповідна кількісна оцінка з урахуванням характеру та вираженості встановлених у дослідженні асоціацій. Для показників, щодо яких визначали відношення шансів (odds ratio, OR), значення OR трансформували у логарифмічні коефіцієнти ln(OR), на основі яких сформовано систему умовних балів.

Інтеграція показників здійснюється за трьома основними групами: клініко-демографічні показники (C), генетичні маркери (G) та біохімічні маркери (B). Сумарний прогностичний бал визначається за формулою:

$$S = \sum C + \sum G + \sum B,$$

де C – бали за клініко-демографічні показники, G – бали за генетичні маркери, B – бали за біохімічні маркери.

Клініко-демографічні маркери (C) та їх бальна оцінка:

1. Базовий EDSS 3,0–4,0 – +1 бал; EDSS ≥ 4,5 – +2 бали. Вищі значення EDSS відображають більш виражений ступінь інвалідизації.
2. Вік ≥ 55 років – +1 бал. У межах запропонованої моделі старший вік враховується як фактор, потенційно пов’язаний із менш сприятливим перебігом захворювання.

3. Клінічно значуща депресія – +1 бал. Враховується як психоемоційний фактор, що може бути пов’язаний із особливостями клінічного стану та ступенем інвалідизації.
4. Тривога (субклінічна або клінічна) – +1 бал. Розглядається як додатковий психоемоційний показник, що враховується під час комплексної оцінки ризику.

Примітка. Сімейний анамнез РС не включено до бальної оцінки, оскільки в межах проведеного дослідження не було встановлено його статистично значущого зв’язку з тяжкістю перебігу та ступенем інвалідизації.

Генетичні маркери (G) та їх бальна оцінка

Для розрахунку прогностичного бала враховано генетичні маркери, які за результатами власного дослідження були пов’язані з особливостями клінічного перебігу РС, ступенем інвалідизації або метаболічними характеристиками, потенційно асоційованими з прогресуванням захворювання.

1. MTHFR 1298C (rs1801131) – носійство: +1 бал. У проведеному дослідженні цей варіант був асоційований із підвищеним ризиком розвитку РС (OR = 1,61; ln(OR) = 0,476) та розглядається в межах прогностичної моделі як генетичний маркер, пов’язаний з особливостями фолатного обміну і метилювання, що можуть мати значення для подальшого перебігу захворювання.
2. MTHFR 1298A – носійство: −1 бал. У межах моделі враховується як альтернативний генетичний варіант, який не був пов’язаний із підвищеним ризиком несприятливих змін фолатного метаболізму.
3. RFC1 80A (rs1051266) – носійство: +2 бали. У проведеному дослідженні цей алель був асоційований із підвищеним ризиком розвитку РС (OR = 2,21; ln(OR) = 0,793). У межах прогностичної моделі його враховано як маркер порушень фолатного транспорту, які потенційно можуть бути пов’язані з особливостями перебігу захворювання.
4. RFC1 80GG – −2 бали. У досліджуваній когорті цей генотип розглядався як варіант із менш вираженою асоціацією з несприятливими

характеристиками фолатного метаболізму та врахований у моделі як умовно сприятливий генетичний маркер.

5. RFC1 80GA – −1 бал. За результатами власного дослідження цей генотип був асоційований із нижчими показниками EDSS при тривалому перебігу захворювання (p = 0,001), що дозволяє розглядати його як потенційно сприятливий маркер щодо темпів наростання інвалідизації.
6. Комбінація 1298AC (MTHFR) + 80GA (RFC1) – +3 бали. У досліджуваній когорті ця комбінація частіше виявлялася у хворих із рецидивуючим перебігом РС (OR = 3,56; ln(OR) = 1,27) та може відображати особливості міжгенних взаємодій у системі фолатного метаболізму. У межах моделі вона враховується як додатковий генетичний фактор при комплексній оцінці ризику несприятливого перебігу захворювання.
7. NOS3 4bb – +1 бал за умови ІМТ ≥ 30 або тривалої глюкокортикоїдної терапії. За результатами дослідження цей генотип був асоційований із тяжчим перебігом РС та частіше виявлявся у хворих із надмірною масою тіла, що стало підставою для його врахування як додаткового маркера при оцінці ризику подальшого наростання інвалідизації.

Біохімічні маркери (B) та їх бальна оцінка

Для розрахунку прогностичного бала включено біохімічні показники, які характеризують окремі аспекти фолатного та нутрієнтного статусу і за результатами проведеного дослідження були пов’язані з клінічними характеристиками РС.

1. Гомоцистеїн ≥ 15 мкмоль/л – +2 бали. Підвищений рівень гомоцистеїну розглядається як несприятлива метаболічна ознака. У проведеному дослідженні встановлено його позитивний зв’язок зі ступенем інвалідизації за EDSS, що стало підставою для включення цього показника до моделі ризику прогресування.
2. Фолати < 7 нг/мл – +1 бал. Знижений рівень фолатів враховується як показник можливих порушень фолатного обміну, які можуть

супроводжуватися підвищенням рівня гомоцистеїну та несприятливим метаболічним профілем.

3. Вітамін B12 < 200 пг/мл – +1 бал. Знижений рівень вітаміну B12 враховується як показник недостатності окремих компонентів метаболічного та нутрієнтного статусу, які можуть мати значення при комплексній оцінці перебігу РС.
4. Вітамін D < 20 нг/мл – +1 бал. У проведеному дослідженні рівень вітаміну D мав негативний кореляційний зв’язок із показниками EDSS, що стало підставою для його включення до моделі як одного з біохімічних маркерів, потенційно пов’язаних із ризиком наростання інвалідизації.

Таким чином, у межах запропонованої моделі генетичні та біохімічні показники розглядаються не як ізольовані предиктори прогресування РС, а як складові інтегрованої оцінки ризику подальшого наростання інвалідизації. При цьому асоціації окремих генетичних варіантів із ризиком розвитку РС використовуються як характеристика їх потенційного біологічного значення, тоді як для оцінки прогресування основне значення мають встановлені у власному дослідженні зв’язки з EDSS, тяжкістю та особливостями перебігу захворювання.

Етап V. Стратифікація ризику прогресування РС: низький / помірний / високий.

Реалізація моделі у форматі бальної шкали (point-based score) передбачає виділення трьох умовних категорій ризику – низького, помірного та високого. Такий підхід дає можливість систематизувати результати комплексного оцінювання та диференціювати пацієнтів за рівнем ризику подальшого наростання інвалідизації.

Низький рівень ризику (0–2 бали) відповідає відсутності або невеликій кількості несприятливих показників, включених до моделі. У таких пацієнтів результати оцінювання можуть бути підставою для стандартного клінічного спостереження з урахуванням загальноприйнятих рекомендацій щодо контролю перебігу захворювання та метаболічного і нутрієнтного статусу.

Помірний рівень ризику (3–5 балів) характеризується наявністю декількох факторів, які в межах запропонованої моделі можуть бути пов’язані з ризиком подальшого наростання інвалідизації. У таких пацієнтів доцільним може бути більш детальний контроль клінічного стану та біохімічних показників, зокрема рівнів гомоцистеїну, фолатів і вітаміну D, а також оцінка та корекція виявлених метаболічних порушень відповідно до клінічної ситуації.

Високий рівень ризику (≥6 балів) відповідає поєднанню більшої кількості несприятливих клініко-демографічних, генетичних та біохімічних показників. У пацієнтів цієї групи результати стратифікації можуть бути підставою для більш ретельної клінічної оцінки перебігу захворювання, динамічного контролю рівня інвалідизації за шкалою EDSS, моніторингу відповідних біохімічних показників, а також оцінки психоемоційного та метаболічного стану.

Таким чином, запропонована стратифікація може використовуватися як додатковий інструмент інтегрованої оцінки ризику подальшого наростання інвалідизації та визначення пацієнтів, які потребують більш детального динамічного спостереження.

Етап VI. Клінічна інтерпретація результатів: моніторинг перебігу РС, оцінка тактики лікування, психоемоційна підтримка.

Заключний етап алгоритму передбачає клінічну інтерпретацію отриманих результатів з урахуванням визначеної категорії ризику. Інтегрована оцінка клініко-демографічних, генетичних та біохімічних показників може бути використана як додатковий інструмент для індивідуалізації підходів до динамічного спостереження за пацієнтом.

Залежно від категорії ризику результати оцінювання можуть бути підставою для більш детального аналізу перебігу захворювання, визначення доцільності частішого контролю клінічних і лабораторних показників та оцінки виявлених метаболічних порушень, зокрема рівнів гомоцистеїну, фолатів, вітаміну B12 та вітаміну D. За наявності відповідних змін питання їх корекції вирішується з урахуванням клінічного стану пацієнта та загальноприйнятих підходів до ведення хворих на РС. Окрему увагу доцільно приділяти оцінці та

корекції психоемоційних порушень як складовій комплексного спостереження за пацієнтом.

Таким чином, запропонований клініко-лабораторний алгоритм забезпечує структуровану поетапну інтеграцію результатів обстеження та може бути використаний як додатковий інструмент для стратифікації ризику подальшого наростання інвалідизації, визначення пацієнтів, які потребують більш ретельного динамічного спостереження, та комплексної оцінки факторів, потенційно пов'язаних із несприятливим перебігом РС.

Для ілюстрації практичного застосування запропонованого клініко-лабораторного алгоритму оцінки ризику прогресування РС наводимо клінічний приклад.

Хвора Н.З., 1980 року народження (44 роки), ремітуючо-рецидивуючий перебіг РС з тривалістю захворювання 9 років. У клінічній картині домінують рухові порушення у вигляді зниження витривалості під час ходи та епізодичної нестійкості, з повним збереженням самообслуговування та соціальної активності. Неврологічний статус на момент обстеження: EDSS 4,0 бали, що відповідає помірному неврологічному дефіциту. Депресивних проявів за опитувальниками не виявлено, проте тривога періодично впливає на повсякденну активність. Самооцінка якості життя – задовільна.

Розрахунок індивідуального прогностичного балу проводився на основі трьох категорій маркерів: клініко-демографічних (C), генетичних (G) та біохімічних (B). Хвора мала такі показники:

Клініко-демографічні маркери (C):

EDSS 4,0 (+1), депресія (0), тривога (+1), вік 44 роки (0) $\rightarrow \sum C = 1 + 1 + 0 = 2$

Генетичні маркери (G):

MTHFR 1298AC (+1), RFC1 80GA (–1), комбінація 1298AC+80GA (+3) $\rightarrow \sum G = 1 - 1 + 3 = 3$

Біохімічні маркери (B):

Нсу 18 мкмоль/л (+2), фолати 5,8 нг/мл (+1), B12 180 пг/мл (+1) → ∑B = 2 + 1 + 1 = 4

Сумарний бал ризику становить:

S = 2 + 3 + 4 = 9

Отримане значення S = 9 відповідає категорії високого ризику прогресуючого перебігу РС.

На підставі вирахуваного нами прогнозу пацієнтці рекомендовано проведення хворобо-модифікуючої терапії та інтенсивної метаболічної корекції (зниження рівня гомоцистеїну, підвищення фолатів і вітаміну B12), оптимізацію фізичної активності, профілактику втомлюваності та регулярний контроль EDSS і відповідних біомаркерів для своєчасного виявлення прогресування інвалідизації з можливим переключенням на більш високоефективний препарат хворобо-модифікуючої терапії.

Таким чином, запропонована модель інтегрує генетичні, біохімічні та клініко-демографічні параметри у прозору бальну оцінювальну систему, придатну для клінічного застосування з метою персоналізованого прогнозування перебігу РС.

Висновки до розділу 6

1. Розроблена прогностична модель ризику прогресуючого перебігу РС інтегрує клініко-демографічні, генетичні та біохімічні маркери у бальну систему, що дозволяє кількісно оцінити індивідуальний ризик наростання інвалідизації за шкалою EDSS.
2. Модель забезпечує стратифікацію хворих на РС на категорії низького, помірного та високого ризику, що дозволяє обґрунтовувати персоніфіковані клінічні рішення щодо моніторингу, метаболічної корекції та психоемоційної підтримки.
3. Реалізація моделі у форматі балів та можливість подальшого калібрування під абсолютний ризик робить її практично придатною для прогнозування прогресування РС та оптимізації ведення пацієнтів із РС.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Nehrych TI, Lafarenko MYa. Family cases of multiple sclerosis: gender differences and clinical course. Int Neurol J (Ukraine). 2024;20(6):265–70. https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1100
2. Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. Int Neurol J (Ukraine). 2025;21(1):30–5. https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148
3. Lafarenko M, Nehrych N, Fishchuk L, Popova O, Rossokha Z, Nehrych T. The 4A/B polymorphism of the NOS3 gene as a predictor of susceptibility and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2024 Dec 27 [cited 2025 Mar 2];76(2). https://doi.org/10.25040/ntsh2024.02.20
4. Nehrych T, Lafarenko M, Nehrych N, Rossokha Z, Fishchuk L, Gorovenko N. The impact of variants of the MTHFR (rs1801133, rs1801131) and RFC (rs1051266) genes and their combinations on the risk and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2025;77(1). https://doi.org/10.25040/ntsh
5. Негрич ТІ, Лафаренко МЯ, Негрич НО, Россоха ЗІ, Фіщук ЛЄ, Горовенко НГ. Аналіз взаємозв’язку показників фолатного обміну, статусу вітаміну D, варіантів гена MTHFR з клінічними особливостями перебігу розсіяного склерозу. Клінічна та профілактична медицина. 2025;(6):65–73. https://doi:10.31612/2616-4868.6.2025.07.
6. Негрич ТІ, Лафаренко МЯ. Оцінка психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз. Український неврологічний журнал. 2025;(2):28–33. doi:10.30978/UNJ2025-2-28.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

РС є імуноопосередкованим захворюванням, при якому уражаються мієлінові оболонки нервових волокон у ЦНС. Цей патологічний процес спричиняє розвиток гострого та хронічного запалення в межах ЦНС та поступове пошкодження нейрональних структур, що проявляється різноманітною клінічною симптоматикою та поліморфізмом клінічного перебігу [58, 329, 382, 383]. РС залишається найпоширенішим демієлінізуючим захворюванням у осіб молодого, працездатного віку. За останніми статистичними даними, у світі на РС хворіє приблизно 2,8 мільйона людей, що становить 35,9 випадків на 100 000 населення. В Україні кількість хворих на РС зафіксована у кількості близько 21 тисячі осіб [2, 450].

Актуальні наукові джерела приділяють значну увагу вивченню ролі факторів зовнішнього середовища, пошуку нових генетичних чинників ризику та аналізу взаємодії між спадковістю і середовищем у виникненні і прогресуванні РС [53, 143, 238]. На відміну від моногенних патологій, РС демонструє складну етіологічну природу, в основі якої лежить комбінація генетичних та негенетичних елементів [32, 33, 303, 304].

Відомо, що частота виявлення РС серед родичів перевищує показники загальної популяції, однак це не свідчить про класичний спадковий механізм передачі хвороби [409]. Початок захворювання, його динаміка та рівень активності значною мірою варіабельні, що пов’язано із впливом як генетичних мутацій, так і зовнішніх чинників [4, 455].

Ідентифіковані гени, пов’язані з функціонуванням імунної системи, мають істотне значення у патогенезі РС. Особливо це стосується генів, які беруть участь у регуляції імунної відповіді [366, 367].

Вивчення молекулярної основи хвороби дає змогу розробити точніші діагностичні алгоритми та адаптовані терапевтичні стратегії [235].

Сучасні геномні технології дали можливість встановити генетичні варіанти, що корелюють із підвищеним ризиком розвитку хвороби [14, 313].

Було ідентифіковано низку специфічних локусів, пов’язаних з РС [414, 415, 427]. Зокрема, описано гени, продукти яких задіяні у внутрішньоклітинній сигналізації, процесах клітинного росту, запальних реакціях та імунній регуляції [125, 126, 344, 345]. Попри істотний прогрес у галузі генетики, багато аспектів генетичної природи РС залишаються невизначеними. Подальші дослідження в цій сфері мають ключове значення для глибшого розуміння патогенезу хвороби [364, 365].

Дані, отримані з досліджень однояйцевих і різнояйцевих близнюків, свідчать про різні рівні схожості клінічного перебігу: для монозиготних – 25–30%, для дизиготних – 3–7% [467]. Це підтверджує, що хоча спадковість має суттєве значення, її прояви значною мірою змінюються під впливом зовнішніх факторів [487]. Згідно з дослідженнями, близько 15–20% хворих на РС мають позитивний сімейний анамнез, що свідчить про роль генетичних факторів у формуванні цього захворювання [393]. Ймовірність розвитку РС у родичів першого ступеня оцінюється на рівні 3% – 4% для сибсів, 2% – для батьків і дітей. Ці показники суттєво перевищують ризики у родичів другого й третього ступеня, які не перевищують 1%, та загальнопопуляційні значення (0,1–0,3%). Ризик значно зростає у випадку хвороби в обох батьків. Водночас, у напівродних родичів і усиновлених осіб цей ризик залишається на рівні популяційного [393, 467]. Зазначене свідчить про зростання ризику у разі генетичної спільності, проте ця залежність не є лінійною [32, 33, 143]. Виявлення генетичних асоціацій не є остаточною метою досліджень у цій галузі, їх аналіз сприяє кращому розумінню патогенезу РС.

Сучасні дослідження також приділяють значну увагу вивченню нейропсихологічних порушень при РС, зокрема депресивних і тривожних розладів, які становлять невід’ємну частину клінічної картини захворювання. Аналіз літератури свідчить, що інтеграція психоемоційних аспектів у дослідження патофізіології РС поглиблює розуміння механізмів його прогресування [47], адже поряд із типовими соматоневрологічними проявами захворювання супроводжується широким спектром когнітивних і афективних

порушень, серед яких найбільш поширеними є клінічна депресія та тривожні розлади [278].

У загальній популяції частота депресивних розладів коливається в межах 6%, тоді як у хворих на РС ці показники значно вищі й можуть перевищувати загальнопопуляційні значення у 3-10 разів [439]. Відповідно до опублікованих епідеміологічних даних, клінічно значущі прояви депресії реєструються приблизно у 23,7% хворих на РС, тоді як тривожні розлади виявляються у 21,9% випадків, що підкреслює їх високу поширеність та клінічну релевантність у структурі коморбідності при цьому захворюванні [281]. Висока частота психоемоційних порушень у цієї категорії осіб може бути зумовлена як нейродегенеративними процесами в ЦНС, так і психосоціальними чинниками, зокрема хронічним стресом, обумовленим непередбачуваністю перебігу захворювання та його інвалідизуючими наслідками [77].

Порушення фолатного обміну розглядається як один із важливих механізмів розвитку нейродегенеративних процесів при розсіяному склерозі, оскільки фолатний цикл бере участь у синтезі ДНК, процесах метилювання та реметилюванні гомоцистеїну в метіонін [63, 78, 176, 227]. Генетичні варіанти генів фолатного обміну можуть призводити до зниження активності ферментів, накопичення гомоцистеїну та розвитку гіпергомоцистеїнемії, що супроводжується нейротоксичністю, оксидативним стресом та посиленням нейродегенеративних змін [198, 395, 401].

У літературі описано, що у хворих на РС часто спостерігаються підвищені рівні гомоцистеїну та знижені рівні вітаміну B12 і фолатів [106, 176, 301, 336]. Відомо, що дефіцит вітаміну B12 може сприяти демієлінізації нейронів ЦНС та порушенню ремієлінізації [225, 229, 232]. Крім того, дефіцит вітаміну D розглядається як один із важливих екзогенних факторів ризику розвитку та прогресування РС [62, 114, 175, 311, 315].

Дисертаційна робота виконана на кафедрі неврології ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила» та у Львівському обласному центрі з вивчення проблем розсіяного склерозу та інших

демієлінізуючих захворювань, що знаходиться на базі неврологічного відділення Університетської лікарні ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила». Генетичні дослідження сироватки крові були виконані на базі Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики міністерства охорони здоров'я України» (ДЗ «РЦМД МОЗ України») під керівництвом директора експертно-аналітичного медичного центру молекулярної генетики НУОЗ України імені П.Л. Шупика к.мед.н. З.І. Россохи згідно підписаного договору про співпрацю. Усі учасники дослідження надали письмову інформовану згоду на участь у ньому. Усі етапи виконаної роботи відповідали етичним вимогам, встановленим інституційними та національними етичними комітетами, а також нормам Гельсінської декларації 1964 року (із наступними поправками), або іншим аналогічним етичним стандартам. Робота отримала схвалення комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок та наукових творів Львівського національного медичного університету імені Короля Данила (протокол № 12 від 20 листопада 2023 р.).

Науковий пошук здійснювався у кількох напрямках, що знайшло відображення у структурі дисертаційної роботи у вигляді окремих розділів, в яких представлено результати проведених клінічних, нейропсихологічних, генетичних та лабораторних досліджень. Основною метою проведеного дослідження було удосконалення діагностики розсіяного склерозу шляхом вивчення його механізмів розвитку та розробка прогностичних критеріїв для оцінки ризику прогресування захворювання, що базується на комплексному клініко-неврологічному, нейропсихологічному та генетичному дослідженні.

Розмаїття фенотипових проявів РС та складність його патогенетичних механізмів зумовлюють актуальність подальшого вивчення клінічних характеристик цього захворювання [312]. Проведене дослідження дозволило виявити клініко-анамнестичні особливості перебігу РС у хворих різного віку та статі, а також оцінити вплив спадкової обтяженості на характеристики захворювання.

До досліджуваної кагорти увійшло 113 хворих на РС віком від 18 до 69 років, середній вік яких становив 40,1±11,6 років. Середній вік дебюту захворювання складав 31,1±10,7 років, а середня тривалість хвороби – 9,4±6,9 років.

У структурі обстежених переважали жінки – 75 осіб (66,4%), що відповідає загальновизнаній епідеміологічній тенденції до вищої поширеності РС серед осіб жіночої статі. Середній вік жінок становив 41,3±12,2 років, вік дебюту – 32,2±11,8 років, тривалість захворювання – 9,4±7,1 років. Чоловіків було 38 (33,6%), їх середній вік становив 37,8±10,0 років, вік дебюту – 29,2±9,5 років, тривалість захворювання – 9,5±6,6 років. Незважаючи на відсутність суттєвих вікових відмінностей між статями, жінки достовірно частіше мали позитивний сімейний анамнез РС (25,00% проти 8,57%; p=0,046).

Щодо клінічних характеристик, встановлено, що жінки достовірно частіше мали середній ступінь тяжкості хвороби за шкалою EDSS (36,76% проти 17,14%; p=0,04).

Аналіз вікового розподілу показав, що більшість хворих належали до групи молодого віку (25–44 роки) – 57,5%, тоді як частка осіб юного віку становила 10,6%, середнього – 31,0%, а похилого віку – лише 0,9%. У хворих юного віку встановлено достовірно нижчі показники EDSS (p=0,01) та найвищу частоту легкого перебігу захворювання (90,0%; p=0,002). Крім того, саме в цій групі найчастіше виявлявся сімейний анамнез, зокрема по материнській лінії (30,0%; p<0,01), що може свідчити про роль спадкових факторів у ранньому дебюті РС.

У хворих середнього віку достовірно частіше спостерігався середній ступінь тяжкості захворювання (p=0,03), тоді як у хворих похилого віку відзначалась найгірша самооцінка стану здоров’я (p<0,05), що відображає накопичення неврологічного дефіциту з віком і тривалістю хвороби.

Оцінка тривалості захворювання показала, що у 7,1% пацієнтів захворювання перебувало на стадії дебюту, у 33,6% тривалість становила 1-5 років, у 16,8% – 5-10 років, тоді як у 42,5% вона перевищувала 10 років. За типом перебігу переважав ремітуючо-рецидивуючий варіант РС (79,6%), тоді як

вторинно-прогресуючий тип виявлено у 13,3% хворих, первинно-прогресуючий – у 4,4%, а дебют – у 2,7% випадків.

Кількісну оцінку функціонального стану хворих на РС традиційно здійснювали із застосуванням шкали розширеного статусу інвалідності – EDSS, яка дозволяє класифікувати ступінь інвалідизації від 0 балів (що відповідає відсутності неврологічних порушень) до 10 балів (летальний наслідок) [234]. Водночас, слід зазначити, що ця шкала акцентує увагу переважно на фізичних проявах захворювання, тоді як когнітивні та психоемоційні аспекти, які також мають суттєвий вплив на якість життя хворих, залишаються поза її межами. На основі результатів низки досліджень встановлено, що показники EDSS можуть бути пов’язані з рівнем вираженості психосоматичних симптомів, зокрема депресивних і тривожних розладів, що вказує на необхідність мультидисциплінарного підходу до клінічної оцінки хворих на РС [310].

Загальна оцінка інвалідизації за шкалою EDSS виявила, що у більшості пацієнтів спостерігався легкий перебіг (52,2%), середній ступінь тяжкості відзначався у 30,1%, а тяжкий – у 17,7% випадків. Медіана EDSS становила 3,5 [2,0; 4,5], що відповідає помірному рівню інвалідизації.

Аналіз сімейного анамнезу засвідчив, що у 20,4% пацієнтів були родичі, хворі на РС. Серед них у 13,6% випадків відзначено родичів I ступеня спорідненості, у 3,9% – II ступеня, а у 1,0% – III ступеня. У групі хворих із сімейним анамнезом достовірно переважали жінки (85,00% проти 61,45%; p=0,046). Найчастішим джерелом спадкової обтяженості була мати, що узгоджується з виявленими віковими особливостями дебюту захворювання.

З метою коректної інтерпретації отриманих результатів та забезпечення порівняльного аналізу показників було сформовано контрольну групу, до якої увійшли 70 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю з основною групою. У всіх учасників контрольної групи за результатами клінічного та лабораторного обстеження не виявлено хронічної патології.

Для досягнення поставленої мети та реалізації дослідницьких завдань дисертаційна робота виконувалась у чотири етапи відповідно до обраного дизайну дослідження.

На першому етапі проведених досліджень було вивчено особливості психоемоційних розладів, зокрема депресії та тривоги, у 103 хворих на РС з використанням таких опитувальників: шкала тривоги і депресії HADS, опитувальник Бека, опитувальник SF-36, анкета PHQ-9 та анкета ”Ваше здоров’я і благополуччя”.

На другому етапі дослідження здійснено молекулярно-генетичний аналіз у 113 хворих на РС та у 70 осіб контрольної групи. Вивчалися поліморфні варіанти генів MTHFR – C677T, g.14782C>T (rs1801133) та A1298C, g.16685A>C (rs1801131), RFC – G80A, g.30264A>G (rs1051266), NOS3 – 4a/4b, 27 bp VNTR in intron 4 (rs61722009) та G894T, g.150999023T>G (rs1799983).

На третьому етапі дослідження було проаналізовано зміни концентрацій вітаміну D, вітаміну B12, фолієвої кислоти та гомоцистеїну у 36 хворих на РС із попередньо сформованої вибірки.

На четвертому етапі, з урахуванням особливостей клінічного перебігу РС у обстежених пацієнтів та сучасних уявлень про молекулярно-генетичні механізми розвитку цього захворювання, було обґрунтовано доцільність впровадження додаткових сучасних діагностичних тестів. Оцінено можливості їх використання у клінічній практиці при РС та розроблено структуру сучасного алгоритму діагностики, який передбачає визначення окремих характеристик перебігу захворювання за допомогою високочутливих клініко-демографічних, генетичних та лабораторних біомаркерів. Таким чином, обраний поетапний підхід дозволив комплексно оцінити клініко-демографічні, генетичні та лабораторні аспекти перебігу РС, а також окреслити місце психоемоційних порушень у загальній структурі захворювання.

Отримані в межах нашого дослідження дані демонструють, що ступінь тяжкості РС суттєво впливає на суб’єктивне сприйняття хворими власного здоров’я, рівень афективних порушень, а також на загальний психологічний стан.

Зазначені результати узгоджуються з висновками попередніх наукових робіт, які підкреслюють доцільність використання окремих валідованих шкал або субшкал для детального аналізу депресії та тривоги, що може сприяти підвищенню точності оцінки [165]. У нашому дослідженні було використано стандартизовані опитувальники, що дозволяють чітко диференціювати симптоматику тривожних і депресивних розладів, що є особливо важливим з огляду на можливе накладання психоемоційних симптомів, яке ускладнює інтерпретацію результатів за наявності перехресних психометричних характеристик.

У проведеному дослідженні нами було проаналізовано психоемоційний стан 103 хворих на РС віком від 18 до 69 років, із медіаною віку 39 років та міжквартильним розмахом 32-48 років. Стратифікація пацієнтів за статтю, віком, сімейним анамнезом та ступенем тяжкості за шкалою EDSS дозволила детально охарактеризувати клінічну структуру вибірки та встановити статистично значущі відмінності між окремими підгрупами.

У контексті психоемоційних порушень отримані клініко-демографічні характеристики мають принципове значення. Зокрема, виявлені гендерні відмінності, роль сімейного анамнезу та вікові особливості перебігу захворювання можуть виступати як предиктори формування афективних розладів [219, 278]. Молодший вік і легший ступінь інвалідизації можуть асоціюватися з вищими адаптаційними можливостями, тоді як накопичення неврологічного дефіциту, а також усвідомлення хронічності та потенційної прогресії захворювання у старших вікових групах можуть сприяти зростанню психоемоційного навантаження.

Результати оцінки загального стану здоров’я за допомогою опитувальника SF-36 у хворих на РС свідчать про переважання помірно зниженого рівня суб’єктивного самопочуття в досліджуваній когорті. Понад половина респондентів (51,46%; 95% ДІ 41,84-61,02%) оцінили свій стан здоров’я як посередній, тоді як лише 28,16% (95% ДІ 19,93-37,19%) – як добрий. Частка хворих, які повністю задоволені своїм здоров’ям, була мінімальною: дуже добрий стан відзначили 5,83% (95% ДІ 2,15-11,14%), а відмінний – лише 2,91% (95% ДІ

0,56-7,02%). Водночас, 11,65% (95% ДІ 6,21-18,52%) пацієнтів оцінювали свій стан як поганий. Такий розподіл відповідей відображає зниження загального рівня якості життя та переважання суб'єктивного відчуття незадовільного стану здоров'я серед хворих на РС.

Аналіз динаміки самопочуття протягом року також виявив несприятливі тенденції. Покращення стану здоров'я відзначили менше третини пацієнтів: як «дещо краще» – 12,62% (95% ДІ 6,94–19,69%), як «значно краще» – 14,56% (95% ДІ 8,45–21,99%). Натомість, у 38,83% (95% ДІ 29,69–48,40%) хворих стан залишався без змін, а у 33,98% респондентів було зафіксовано погіршення, зокрема 23,30% (95% ДІ 15,68–31,91%) зазначили, що почуваються дещо гірше, і 10,68% (95% ДІ 5,48–17,34%) – значно гірше, ніж рік тому. Таким чином, частка пацієнтів із негативною динамікою самопочуття перевищує частку тих, хто відзначає покращення, що відображає несприятливу суб'єктивну оцінку перебігу захворювання.

Аналіз показників психоемоційного стану продемонстрував значну поширеність депресивної симптоматики. За даними опитувальника PHQ-9, майже щоденну втрату інтересу до звичних занять відзначили 10,68% (95% ДІ 5,48-17,34%) респондентів, пригнічений настрій або відчуття безпорадності – 6,80% (95% ДІ 2,77-12,43%), негативні думки про себе – 7,77% (95% ДІ 3,42-13,69%). При цьому, ще більша частка хворих повідомляла про наявність цих симптомів протягом більшої частини часу: зниження інтересу – 13,59% (95% ДІ 7,69-20,85%), пригнічений настрій – 11,65% (95% ДІ 6,21-18,52%). Особливої уваги заслуговує наявність суїцидальних думок у 1,94% (95% ДІ 0,19-5,48%) хворих.

Кількісна оцінка депресії за шкалою депресії Бека показала, що медіанне значення становило 11 [8,00; 18,50] бала (0-13 балів – відсутність депресії; 14-19 – легка; 20-28 – помірна; 29-63 – тяжка), що відповідає прикордонному рівню між нормою та патологією. Депресія різного ступеня тяжкості була виявлена у 40,78% (95% ДІ 31,52-50,38%) хворих, при цьому легка депресія мала місце у 22,33%

(95% ДІ 14,85-30,84%), помірна – у 12,62% (95% ДІ 6,94-19,69%), а тяжка – у 5,83% (95% ДІ 2,15-11,14%) обстежених.

Результати оцінки за HADS доповнюють отримані дані та підтверджують значну поширеність тривожно-депресивних розладів. Медіанні значення становили 7,0 [4,5; 10,0] балів для тривоги та 7,0 [4,0; 10,0] балів для депресії (0-7 балів – норма; 8-10 – субклінічні прояви; ≥11 – клінічно виражені розлади), що відповідає прикордонному рівню. Тривожні розлади були виявлені у 44,66% пацієнтів, з них у 21,36% (95% ДІ 14,03-29,76%) – субклінічно виражені та у 23,30% (95% ДІ 15,68–31,91%) – клінічно значущі. Депресія за шкалою HADS діагностована у 41,75% респондентів, при цьому у 20,39% (95% ДІ 13,21-28,67%) вона мала субклінічний характер, а у 21,36% (95% ДІ 14,03-29,76%) – клінічно виражений. Отримані результати підтверджують високу поширеність депресії серед хворих на РС, що узгоджується з даними метааналізу Boeschoten et al. [54]. Це свідчить про значний тягар афективних розладів, який супроводжує РС, та обґрунтовує необхідність їх своєчасного виявлення і клінічної оцінки.

Результати порівняльного аналізу психоемоційного стану хворих на РС залежно від статі засвідчили наявність окремих статистично значущих гендерних відмінностей, які стосуються передусім суїцидальних переживань. Встановлено, що думки по типу «краще було б померти або заподіяти собі шкоду будь-яким чином» достовірно частіше реєструвалися серед чоловіків. Зокрема, їх наявність протягом більшої частини часу зафіксовано у 5,71 % чоловіків (95% ДІ 0,57-15,67%), тоді як серед жінок такі прояви не відзначалися (p=0,047). Водночас, повна відсутність суїцидальних думок достовірно частіше спостерігалася серед жінок – 89,71% (95% ДІ 81,43-95,74%) порівняно з чоловіками – 74,29% (95% ДІ 58,75-87,18%; p=0,04). У клінічному контексті це підкреслює необхідність більш ретельної оцінки суїцидального ризику саме у чоловіків із РС, навіть за відсутності виражених інших проявів афективних розладів, оскільки виявлені відмінності мають статистично підтверджений характер і відображають особливості психоемоційного стану цієї групи пацієнтів. Дані нашого дослідження частково узгоджується з дослідженнями Masuccio та співавторів, які

виявили подібну тенденцію [289]. Однак, інші автори не підтверджують ці відмінності, що може бути пов’язано з різними підходами до оцінки депресії та різними характеристиками досліджуваних груп [271].

Результати аналізу психоемоційного стану хворих на РС залежно від вікової категорії дозволяють констатувати наявність чіткої вікової диференціації як у суб’єктивному сприйнятті загального стану здоров’я, так і в структурі афективних порушень. Передусім звертає на себе увагу той факт, що у хворих юного віку переважала позитивна самооцінка стану здоров’я: 70% пацієнтів віком 18–24 роки визначали його як добрий, що достовірно відрізнялося від показників у групі середнього віку (p=0,004). Натомість, серед хворих середнього віку домінувала оцінка «посередній стан здоров’я» – 72,41% (95% ДІ 55,04-86,86%), що було достовірно вище порівняно з юною та молодою віковими групами (p<0,05). У пацієнтів похилого віку стан здоров’я оцінювався як поганий, що також достовірно відрізнялося від інших вікових категорій (p<0,05). Таким чином, із віком позитивне сприйняття власного стану здоров’я зменшується, а частка несприятливих оцінок зростає. Такий розподіл узгоджується з даними літератури щодо накопичення соматичної та функціональної патології у хворих із тривалим анамнезом РС, а також зі зниженням адаптаційних ресурсів у старших вікових групах [119].

Показовими є й дані щодо ретроспективної оцінки змін стану здоров’я. Найбільша частка хворих, які відзначали покращення самопочуття порівняно з попереднім роком, належала до юної вікової групи, тоді як у похилому віці зафіксовано погіршення стану. У контексті загальної структури отриманих результатів це свідчить, що молодший вік асоціюється з більш сприятливим суб’єктивним сприйняттям перебігу захворювання, тоді як у старших пацієнтів домінує оцінка, що відображає вищий рівень фізичного та емоційного обтяження.

Не менш важливими є встановлені вікові особливості психоемоційного стану. Пригнічений настрій, відчуття безпорадності або поганий емоційний фон майже щодня реєструвалися у хворих похилого віку (100%; p<0,01 порівняно з

хворими молодого та середнього віку), а також у 20,0% (95% ДІ 2,35–48,82%) хворих юного віку, що достовірно відрізнялося від показників молодої вікової групи (p=0,03). Це свідчить про те, що найбільш виражені афективні порушення формуються не лише у старших пацієнтів, але й у частини осіб молодшого віку. Такий розподіл має принципове значення, оскільки вказує на неоднорідність психоемоційного реагування при РС у різні вікові періоди.

Особливої клінічної уваги потребують дані щодо суїцидальних думок. Їх достовірно частіше реєстрували у пацієнтів похилого віку порівняно з усіма іншими групами (p<0,05), однак вони також були присутні у 15,87% (95% ДІ 7,98–25,84%) хворих молодого віку, у 10,0% (95% ДІ 0,01–34,87%) осіб юного віку та у 6,90% (95% ДІ 0,70–18,74%) хворих середнього віку. Отже, суїцидальні переживання не обмежуються однією віковою категорією, а виявляються в усіх групах, хоча їх максимальна вираженість зафіксована саме у старшому віці. У практичному аспекті це обґрунтовує необхідність систематичного скринінгу суїцидального ризику в усіх хворих на РС, а не лише у хворих із клінічно очевидними депресивними розладами.

Результати оцінки депресії за шкалою депресії Бека також підтверджують вікову неоднорідність афективних розладів. Тяжка депресія достовірно частіше реєструвалася у пацієнтів похилого віку (100%; p<0,001 порівняно з молодою та середньою віковими групами), але водночас була виявлена у 20,0% (95% ДІ 2,35–48,82%) хворих юного віку та у 13,79% (95% ДІ 3,89–28,44%) хворих молодого віку. Це дає підстави розглядати тяжкі депресивні розлади як порушення, що можуть виникати в різні вікові періоди, хоча їх найбільша клінічна вираженість у межах даного дослідження встановлена у похилому віці.

Аналогічний висновок випливає і з результатів оцінки за шкалою HADS. Зростання медіанних показників тривоги від 5,5 [5; 10] бала у юній групі до 11 балів у пацієнта похилого віку, а також депресії від 3,5 [0,5; 5] бала до 13 балів відповідно, свідчить про посилення психоемоційного навантаження з віком. Водночас, структура тривожно-депресивних розладів була різною в різних вікових категоріях. Субклінічно виражена тривога достовірно частіше

реєструвалася у хворих середнього віку – 31,03% (95% ДІ 15,81-48,75%) порівняно з юною групою (p=0,04), тоді як клінічно виражена тривога була встановлена у пацієнта похилого віку (100%; p=0,04 порівняно із середнім віком). Клінічно виражена депресія за HADS також достовірно реєструвалася у похилому віці (100%; p=0,046 порівняно з молодим віком), але водночас становила 24,14% (95% ДІ 10,60-41,07%) у середньому, 20,0% (95% ДІ 2,35-48,82%) у юному та 19,05% (95% ДІ 10,39-29,58%) у молодому віці. Це свідчить, що клінічно значущі тривожно-депресивні порушення формуються в усіх вікових групах, однак у старшому віці вони досягають найбільшої вираженості.

У цілому, отримані результати дозволяють зробити висновок, що вік є важливим клінічним чинником, який асоціюється як із характером суб'єктивної оцінки стану здоров'я, так і з вираженістю афективних порушень у хворих на РС. Юний вік пов'язаний із більш позитивним сприйняттям стану здоров'я, тоді як старший – із більшою частотою несприятливої самооцінки, щоденного пригніченого настрою, суїцидальних думок, тяжкої депресії та клінічно виражених тривожно-депресивних розладів. Разом із тим, наявність клінічно значущих афективних порушень у молодших вікових групах свідчить, що психоемоційний супровід повинен бути обов'язковим компонентом ведення хворих на РС незалежно від віку, із посиленою увагою до пацієнтів старшого віку як групи найбільшого психоемоційного ризику.

Одержані нами результати свідчать, що за відсутності сімейного анамнезу психоемоційні порушення частіше реалізуються у вигляді періодичних афективних реакцій, що проявляються коливаннями настрою та самооцінки. Натомість, у хворих із сімейним випадком РС такі епізодичні прояви реєструються достовірно рідше, що вказує на інший характер психоемоційного реагування. Подібний характер відмінностей виявлено і щодо суїцидальних думок: їх епізодична поява (кілька днів на місяць) достовірно частіше фіксувалася у хворих без сімейного випадку РС – 16,87% (95% ДІ 9,64-25,63%), тоді як у групі з сімейним анамнезом такі прояви не реєструвалися (p=0,048).

Це може бути пов’язано з тим, що наявність випадків РС у родині формує певний когнітивний та емоційний досвід взаємодії із захворюванням. Обізнаність щодо його перебігу, симптомів та можливих наслідків зменшує рівень невизначеності та гострої емоційної реакції на встановлення діагнозу, що, у свою чергу, знижує частоту короткочасних афективних епізодів. У хворих без родинної обтяженості, навпаки, відсутність такого досвіду асоціюється з більш вираженою реакцією на невизначеність захворювання, що проявляється достовірно вищою частотою епізодичних порушень настрою (51,81%), негативної самооцінки (25,30%) та суїцидальних думок (16,87%).

З позицій нейропсихологічної адаптації ці результати можуть відображати відмінності у механізмах coping-стратегій: у хворих із сімейним анамнезом більш сформовані моделі сприйняття хвороби сприяють стабілізації емоційного стану, тоді як у пацієнтів без такого досвіду психоемоційна відповідь має характер реактивних коливань.

Таким чином, сімейний анамнез РС асоціюється не зі зміною загальної частоти психоемоційних порушень, а з їх клінічною структурою: за його наявності афективні прояви менш виражені у вигляді епізодичних реакцій, тоді як за відсутності – достовірно частіше реалізуються як періодичні порушення настрою та мислення.

Важливим результатом проведеного дослідження є встановлення чіткого взаємозв’язку між ступенем інвалідизації за шкалою EDSS та вираженістю психоемоційних порушень у хворих на РС. Отримані дані переконливо демонструють, що зі зростанням тяжкості соматичного дефіциту відбувається закономірне погіршення суб’єктивної оцінки стану здоров’я. Зокрема, серед хворих із легкою формою РС лише 44,44% (95% ДІ 31,54-57,74%) оцінювали свій стан як посередній ($p=0,01$ порівняно з групою середньої тяжкості), тоді як випадки поганої самооцінки були поодинокими –1,85% (95% ДІ 0-7,11%; $p<0,05$ порівняно з іншими групами). Натомість, у групі середньої тяжкості домінувала оцінка «посередній стан здоров’я» – 74,19% (95% ДІ 57,62-87,80%; $p<0,05$), а при

тяжкому перебігу найчастіше відзначався вже поганий стан здоров'я – 38,89% (95% ДІ 18,32-61,78%; p<0,05).

Така градація відображає не лише об'єктивне наростання функціонального дефіциту, але й зміну суб'єктивного сприйняття власного стану пацієнтом. Ця динаміка узгоджується з даними інших авторів, які відзначають зниження задоволеності станом здоров'я зі збільшенням рівня інвалідизації [119, 310].

Аналіз ретроспективної оцінки змін стану здоров'я додатково підсилює цей взаємозв'язок: хворі з тяжкою формою РС достовірно частіше повідомляли про значне погіршення самопочуття порівняно з попереднім роком – 27,78% (95% ДІ 10,14-50,07%; p=0,01 порівняно з легкою формою). Це може бути пов'язано як із прогресуванням захворювання, так і з наявністю депресії, яка негативно впливає на загальне самопочуття та якість життя [278].

Наростання соматичного дефіциту супроводжується вираженими змінами у психоемоційній сфері. Зокрема, у хворих із тяжкою формою РС достовірно частіше реєструвалося значне зниження мотивації та інтересу до повсякденної діяльності: 27,78% (95% ДІ 10,14-50,07%) пацієнтів відзначали ці прояви практично щодня (p=0,002 порівняно з групою середньої тяжкості). Водночас, частка пацієнтів без афективних порушень була значно вищою при легкому перебігу: 42,59% (95% ДІ 29,82-55,89%) хворих із легкою формою РС ніколи не відчували пригніченого настрою або безпорадності, тоді як при тяжкому перебігу цей показник становив лише 16,67% (95% ДІ 3,55-36,77%; p=0,047).

Поглиблення психоемоційних порушень із прогресуванням захворювання підтверджується і зростанням частоти негативних когнітивних установок. Негативні думки про себе достовірно частіше реєструвалися у хворих із тяжкою формою РС – 22,22% (95% ДІ 6,60-43,66%) майже щодня, що значно перевищувало відповідні показники при легкому (5,56%; 95% ДІ 1,09-13,16%; p=0,04) та середньому (3,23%; 95% ДІ 0-12,19%; p=0,03) перебігу.

Отримані клінічні спостереження підтверджуються результатами кількісної оцінки депресії за шкала депресії Бека. Встановлено достовірну залежність рівня депресії від ступеня тяжкості РС (p=0,002 за критерієм

Краскела-Уолліса): медіанні значення зростали від 5 [2; 9] бала при легкій формі до 7 [4; 9] при середній та до 10,5 [7; 11] бала при тяжкому перебігу ($p<0,05$). Особливо показовою є частота клінічно вираженої депресії: 50,00% (95% ДІ 27,71-72,29%) у групі тяжкого перебігу проти 14,81% (95% ДІ 6,70-25,42%; $p=0,002$) та 16,13% (95% ДІ 5,52-30,89%; $p=0,01$) у групах легкої та середньої тяжкості відповідно.

Результати, отримані за HADS, доповнюють ці дані. Зокрема, субклінічно виражена тривога достовірно частіше реєструвалася у хворих середньої тяжкості – 35,48% (95% ДІ 19,88–52,87%) порівняно з легкою формою – 14,81% (95% ДІ 6,70–25,42%; $p=0,03$), що може відображати етап психологічної дезадаптації на тлі втрати функціональної незалежності.

Встановлений взаємозв'язок між депресією та клінічними характеристиками перебігу РС підтверджується і тим, що у нашому дослідженні хворі з вищими показниками депресії демонстрували гірший загальний стан здоров'я та нижчі когнітивні показники. Це узгоджується з даними літератури, які вказують на погіршення когнітивних функцій та збільшення фізичної інвалідності у хворих із депресією [67, 284].

Негативний психоемоційний вплив прогресування РС знаходить підтвердження у даних літератури, згідно з якими депресія, тривога і стресові стани не лише широко поширені серед хворих на РС, але й асоціюються з підвищеним ризиком рецидивів захворювання, а також суттєво ускладнюють проведення терапевтичних і реабілітаційних заходів [387]. Паралельно з цим втрата функціональної незалежності та обмеження соціальної активності формують додаткове психоемоційне навантаження.

Таким чином, отримані результати свідчать, що психоемоційні порушення при РС мають системний характер і тісно пов'язані зі ступенем інвалідизації. Прогресування захворювання супроводжується не лише погіршенням фізичного стану, але й наростанням афективних розладів, що обґрунтовує необхідність їх обов'язкового врахування у комплексному веденні хворих.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що психоемоційні порушення є невід'ємною складовою клінічної картини РС та мають тісний зв'язок із віком пацієнтів, статтю, сімейним анамнезом і ступенем інвалідизації за шкалою EDSS. Встановлено, що вираженість афективних розладів змінюється залежно від клініко-демографічних характеристик, відображаючи як особливості перебігу захворювання, так і індивідуальні механізми психоемоційного реагування. При цьому, структура психоемоційних порушень варіює залежно від досліджуваних факторів: зі зростанням ступеня інвалідизації посилюється вираженість афективних розладів, тоді як вік, стать і сімейний анамнез визначають особливості їх проявів.

З урахуванням встановлених закономірностей психоемоційні порушення при РС доцільно розглядати як важливий компонент патологічного процесу, що впливає на суб'єктивне самопочуття, когнітивні функції та перебіг захворювання. Це обґрунтовує необхідність їх систематичної оцінки з використанням стандартизованих шкал та включення до комплексного клінічного обстеження.

Результати генотипування у хворих на РС свідчать про те, що поліморфізми у генах MTHFR та RFC можуть бути важливими предикторами як ризику розвитку захворювання, так і його клінічних характеристик. Ці результати є підтвердженням гіпотези про значну роль фолатного метаболізму в патогенезі РС [55, 90, 357, 395].

Як відомо, MTHFR кодує фермент, що каталізує перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату в 5-метилтетрагідрофолат – головне джерело метильних груп для реметилювання гомоцистеїну до метіоніну. Порушення цього шляху, обумовлене поліморфізмами MTHFR C677T (rs1801133) та A1298C (rs1801131), знижує ефективність метилювання, сприяє гіпергомоцистеїнемії та оксидативному стресу, що, як показано у ряді досліджень, пов'язано з ризиком розвитку нейродегенеративних захворювань, включаючи РС [129, 326, 384].

Додаткову увагу слід приділити гену RFC1 (rs1051266), який кодує білок-носій 5-метилтетрагідрофолату. Його участь у патогенезі РС раніше була менш

вивченою. Проте відомо, що варіант G80A змінює амінокислотну послідовність білка, що може порушувати його здатність до транспорту фолатів у клітину, знижуючи рівень доступного метаболічного субстрату для метилювання та синтезу SAM, ключового для ремієлінізації [89, 237, 257, 425].

Окремо варто відзначити роль гена RFC1 у механізмах репарації ДНК. Протеїновий комплекс RFC бере участь у завантаженні проліферуючого клітинного ядерного антигену (PCNA) на ДНК та у залученні полімераз до місць пошкоджень, що забезпечує адекватну репарацію геному [158, 237, 346, 356, 475]. Враховуючи, що в умовах нейрозапалення та оксидативного стресу (постійних при РС) ДНК піддається пошкодженням, зниження ефективності цього механізму може сприяти прогресуванню захворювання.

Дані про роль RFC1 у розвитку CANVAS та пізньої атаксії – зокрема біалельні розширення повторів AAGGG в інтроні 2 гена – підтверджують його критичне значення для функціонування нервової системи [85, 237, 372]. Хоча наш аналіз стосувався іншого поліморфізму (rs1051266), наявність клінічних фенотипів, пов’язаних з RFC1, свідчить про важливість гена в підтриманні нейронального гомеостазу. Аномальна експресія RFC1 або RAN-трансляція з утворенням токсичних білків можуть у подальшому відігравати роль і в перебігу РС [274].

Результати проведеного нами на другому етапі дисертаційної роботи молекулярно-генетичного аналізу свідчать про важливу роль генів фолатного обміну у формуванні як ризику розвитку РС, так і особливостей його клінічного перебігу. Встановлені відмінності у розподілі генотипів і алелів за варіантами генів MTHFR (rs1801133, rs1801131) та RFC (rs10512660) між хворими на РС і контрольною групою підтверджують їх патогенетичну значущість.

Зокрема, для варіанта rs1801131 гена MTHFR визначено, що наявність алеля 1298C асоціюється з підвищенням ризику розвитку РС, тоді як алель 1298A має протективний ефект. Особливо показовою є асоціація варіанта A1298C із підвищеним ризиком розвитку РС (OR = 1,61), встановлена у нашому дослідженні, що узгоджується з даними Naghibalhossaini F. та співавт. [326], які

продемонстрували, що носії гетерозиготного генотипу 1298AC мають у 2,1 раза вищу ймовірність розвитку захворювання. Хоча поліморфізм A1298C не впливає на термостабільність ферменту, він здатний змінювати його афінність до коферментів і субстратів, що призводить до зниження ферментативної активності. З огляду на ключову роль ферменту MTHFR у метаболізмі фолатів та реметилюванні гомоцистеїну, такі зміни можуть сприяти порушенню метилювальних процесів, накопиченню гомоцистеїну та, як наслідок, формуванню умов для нейрозапальних і нейродегенеративних змін.

Аналогічно, встановлена асоціація варіанта rs10512660 гена RFC із ризиком розвитку РС підкреслює значення транспортних механізмів фолатів. Достовірно вища частота генотипу 80GA та алеля 80A у хворих на РС свідчить про їх зв’язок із підвищеним ризиком захворювання, тоді як генотип 80GG та алель 80G характеризуються протективним ефектом. Оскільки білок RFC забезпечує транспортування фолатів у клітину, функціональні зміни цього гена можуть призводити до порушення внутрішньоклітинного фолатного гомеостазу, що має принципове значення для синтезу нуклеїнових кислот, процесів метилювання ДНК та регуляції імунної відповіді.

Важливим є встановлення комбінованого впливу генетичних варіантів. Виявлено, що поєднання генотипів 1298AC (MTHFR) та 80GA (RFC), які асоціюються зі зниженням функціональної активності відповідних білків, супроводжується більш високим ризиком розвитку РС, ніж кожен із варіантів окремо. Зокрема, це поєднання достовірно частіше зустрічалося у хворих із рецидивуючим типом перебігу РС порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$; OR = 3,56). Такий результат свідчить про синергізм генетичних змін у межах фолатного метаболізму, що може призводити до посилення порушень метилювальних процесів, накопичення гомоцистеїну та активації імунної відповіді з подальшою демієлінізацією. Це відповідає сучасним уявленням про полігенну модель розвитку РС, згідно з якою сумарний ефект кількох генетичних варіантів визначає схильність до захворювання.

Водночас, встановлено, що інші поєднання генетичних варіантів мають протективний ефект і асоціюються зі зниженням ризику розвитку РС. До них належать комбінації 677CC+80GG, 1298AA+80GG та 1298AC+80GG, які включають генотип 80GG гена RFC. Це підкреслює ключову роль цього генотипу у підтриманні адекватного транспорту фолатів навіть за наявності варіантів гена MTHFR зі зниженою активністю, що може мати компенсаторне значення у межах фолатного циклу.

Окрім впливу на ризик розвитку захворювання, встановлено зв'язок між генетичними варіантами та клінічними характеристиками перебігу РС. Зокрема, носії генотипу 80GA гена RFC мали достовірно нижчі показники інвалідизації за шкалою EDSS (2,0 [1,5; 3,5] бала; p=0,001 порівняно з генотипом 80AA), що свідчить про менш виражений неврологічний дефіцит. Важливо, що цей ефект зберігався незалежно від тривалості захворювання: у загальній групі, а також у підгрупах із тривалістю перебігу до 5 років, 5-10 років та понад 10 років показники EDSS залишалися найнижчими саме у носіїв генотипу 80GA. Достовірні відмінності встановлено при тривалості захворювання 5-10 років (порівняно з генотипом 80GG) та понад 10 років (порівняно з генотипом 80AA; $p<0,05$), що свідчить про стабільно більш сприятливий перебіг РС у цієї категорії пацієнтів.

Водночас, відсутність достовірних відмінностей у тривалості захворювання між генотипами (p=0,43) вказує на те, що визначальним є не час перебігу, а ступінь неврологічного дефіциту, який модулюється генетичними факторами. Це підкреслює роль генетичних варіантів у визначенні тяжкості захворювання незалежно від його тривалості.

З позицій патогенезу встановлені закономірності можуть бути пояснені впливом порушень фолатного обміну на нейрозапальні та нейродегенеративні процеси. Зниження активності ферментів і транспортних систем фолатного циклу призводить до дисбалансу метилювання, накопичення гомоцистеїну та посилення оксидативного стресу, що, у свою чергу, сприяє ушкодженню мієліну, аксональній дегенерації та дисфункції нейрональних мереж. Паралельно ці

процеси можуть модулювати імунну відповідь, посилюючи аутоімунні механізми, характерні для РС.

Таким чином, отримані результати свідчать, що варіанти генів MTHFR та RFC, а також їх поєднання, відіграють важливу роль як у формуванні ризику розвитку РС, так і у визначенні особливостей його клінічного перебігу. Виявлений вплив варіанта гена RFC (rs10512660) на рівень інвалідизації підкреслює його потенційне значення як генетичного маркера прогнозу захворювання, що відкриває перспективи для подальших досліджень у напрямку персоналізованого підходу до ведення хворих на РС.

У продовженні аналізу ролі генетичних факторів у патогенезі РС, ми зосередили увагу на поліморфізмі 4a/b гена NOS3, що кодує ендотеліальну NO-синтазу (NOS3) – ключовий фермент у синтезі оксиду азоту (NO). NO виконує численні функції в ЦНС, включаючи регуляцію судинного тонусу, проникності гематоенцефалічного бар'єра, а також модулювання імунної відповіді [19, 264]. Порушення балансу NO пов'язують із механізмами нейрозапалення та демієлінізації при РС, що робить поліморфізми гена NOS3 об'єктом активного дослідження [18, 154, 437, 472].

У проведеному нами дослідженні встановлено статистично значущу асоціацію між поліморфним варіантом 4a/b гена NOS3 та ризиком розвитку РС. Зокрема, визначено, що алель 4a достовірно частіше зустрічалася у хворих на РС порівняно з контрольною групою: її частота становила 0,19 проти 0,08 відповідно ($\chi^2 = 10,60$; $p = 0,001$; OR = 2,68; 95% ДІ 1,46-4,94), що свідчить про підвищення ризику розвитку захворювання більш ніж у 2,5 раза у носіїв цього алеля. Отримані результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які засвідчили, що алель 4a асоціюється зі зниженням експресії ендотеліальної NO-синтази, що, у свою чергу, призводить до зменшення продукції NO, розвитку ендотеліальної дисфункції та порушення мікроциркуляції, що може сприяти активації запальних процесів у центральній нервовій системі.

Водночас, нами встановлено, що алель 4b та генотип 4bb мають протективний ефект щодо розвитку РС. Так, генотип 4bb виявлявся у 69,0%

хворих на РС, тоді як у контрольній групі його частота була значно вищою — 86,3% (χ^2 = 9,06; p = 0,003; OR = 0,35; 95% ДІ 0,18-0,71), що свідчить про зниження ризику розвитку захворювання у носіїв цього генотипу. Аналогічно, алель 4b достовірно рідше зустрічалася серед хворих на РС (0,81 проти 0,92; χ^2 = 10,60; p = 0,001; OR = 0,37; 95% ДІ 0,20-0,68), що також підтверджує її потенційний захисний ефект.

Разом із тим, попри встановлений протективний ефект генотипу 4bb щодо розвитку РС, нами виявлено його асоціацію з більш тяжким клінічним перебігом захворювання. Зокрема, серед хворих із вираженим неврологічним дефіцитом (EDSS > 6) генотип 4bb визначався у 90% випадків, тоді як генотип 4ba – лише у 10% хворих, а генотип 4aa у цій підгрупі не реєструвався. Статистичний аналіз підтвердив достовірність цієї асоціації (χ^2 = 3,88; p = 0,0489; OR = 4,95; 95% ДІ 1,08–22,66). Таким чином, отримані результати свідчать про подвійний клінічний ефект цього генотипу – з одного боку, зниження ризику виникнення захворювання, а з іншого – асоціацію з більш тяжким його перебігом.

Ця закономірність узгоджується з сучасними уявленнями про роль оксиду азоту у патогенезі РС. Відомо, що NO має двоїстий вплив: у фізіологічних концентраціях він виконує нейропротективну функцію, забезпечуючи регуляцію судинного тонусу, нейротрансмісію та підтримання гомеостазу, тоді як за умов хронічного запалення його надмірна або дизрегульована продукція сприяє розвитку оксидативного стресу, ушкодженню мієліну, аксональній дегенерації та дисфункції нейрональних мереж. Таким чином, генетичні варіанти NOS3 можуть по-різному впливати як на ризик розвитку захворювання, так і на особливості його прогресування.

Особливий інтерес становлять результати аналізу взаємозв’язку між поліморфізмом 4a/b гена NOS3 та індексом маси тіла. У нашій когорті встановлено статистично значущі відмінності між генотипами за показником ІМТ (p = 0,007): середні значення ІМТ у носіїв генотипів 4bb та 4ba становили відповідно 24,4±4,5 кг/м² та 23,9±4,0 кг/м², тоді як у носіїв генотипу 4aa цей показник був достовірно нижчим – 19,5±1,3 кг/м². Це свідчить про можливий

зв’язок між варіантами гена NOS3 та метаболічними особливостями організму, які, у свою чергу, можуть впливати на перебіг захворювання.

З урахуванням встановлених асоціацій між генотипом 4bb, індексом маси тіла та тяжкістю перебігу РС було проведено аналіз ген-факторної взаємодії з використанням бінарної логістичної регресії. Встановлено, що взаємодія між поліморфізмом гена NOS3 та ІМТ достовірно впливає на ймовірність розвитку тяжкого перебігу захворювання. Значення коефіцієнта регресії становило -0,068 (SE = 0,033), критерій Вальда – 4,367, що відповідає статистично значущому рівню. Показник Exp(B) дорівнював 0,934 (95% ДІ 0,877-0,996), що не перетинає одиницю та підтверджує достовірність виявленої взаємодії. Це свідчить про те, що генетичні та метаболічні фактори діють не ізольовано, а у взаємодії, модифікуючи клінічний перебіг РС.

Таким чином, отримані результати свідчать, що поліморфізм 4a/b гена NOS3 має складний та багаторівневий вплив на розвиток і перебіг РС. Алель 4a та генотип 4ba асоціюються з підвищеним ризиком виникнення захворювання, тоді як генотип 4bb, попри свій протективний ефект щодо розвитку РС, пов’язаний із більш тяжким його перебігом. Виявлена ген-факторна взаємодія з індексом маси тіла додатково підкреслює необхідність урахування як генетичних, так і метаболічних чинників при оцінці індивідуального прогнозу захворювання.

Для дослідження біохімічного профілю хворих на РС було випадковим чином відібрано 36 осіб із загальної вибірки. У цієї підгрупи здійснювали визначення концентрацій гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітаміну B12 та 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові. Для порівняльного аналізу використовували референтні значення, отримані з опублікованого дослідження, що охоплює контрольну групу здорових осіб [1].

Медіанна оцінка за шкалою EDSS становила 2,46 бала, що вказує на переважно легкий ступінь інвалідизації серед обстежених. Такий розподіл типово зустрічається у хворих на РС із ремітуючо-рецидивуючою формою РС на ранніх стадіях захворювання [455]. Це узгоджується з результатами досліджень,

які демонструють, що на початкових етапах хвороби функціональні порушення можуть бути мінімальними або компенсованими [400].

Чверть хворих (25,92%) вказали на наявність сімейної обтяженості щодо РС. Цей показник підтверджує відому роль генетичних чинників у патогенезі захворювання. У хворих на РС, що мають родичів першого ступеня - ризик розвитку хвороби зростає в 5–10 разів порівняно з загальною популяцією [393]. Особливу увагу привертають асоціації з алелями комплексу HLA-DRB1*15:01, а також епігенетичними модифікаціями, які потенційно взаємодіють із факторами довкілля [117].

Цікавим є також факт, що 25,92% обстежених були активними курцями. Тютюнопаління є одним із найбільш вивчених модифікованих факторів ризику розвитку та прогресування РС. Відомо, що куріння підвищує ризик як розвитку первинного РС, так і переходу ремітуючої форми в вторинно-прогресуючу [124]. Біологічним підґрунтям цієї асоціації вважається посилена активація прозапальних каскадів, окислювальний стрес і зміни в експресії генів, пов’язаних із клітинним імунітетом [380].

Наступним, третім етапом власного дослідження була оцінка стану фолатного обміну та рівнів вітаміну D у хворих на РС.

Медіанне значення гомоцистеїну становило 13,67 мкмоль/л, що перевищує верхню межу референсних значень (3,7–11,0 мкмоль/л). Це свідчить про гіпергомоцистеїнемію, яка, за даними численних досліджень, асоціюється з нейротоксичністю, окислювальним стресом, ендотеліальною дисфункцією та підвищеним ризиком нейродегенерації [48, 82]. У контексті РС підвищення гомоцистеїну може бути не лише маркером порушеного метаболізму метіоніну/фолатів, але й потенційним чинником посилення демієлінізації та когнітивного дефіциту [176]. Особливо важливим є той факт, що гомоцистеїн може стимулювати апоптоз нейронів через NMDA-рецептори та порушення синтезу мієліну [198].

Незважаючи на те, що рівень вітаміну B12 у досліджуваній групі мав медіанне значення 489,59 пг/мл (в межах норми 200–900 пг/мл), у частини хворих

він наближався до нижньої межі. Відомо, що навіть субклінічний дефіцит B12 може порушувати ремієлінізацію, сприяти накопиченню гомоцистеїну та негативно впливати на когнітивні функції [35]. Дослідження свідчать, що хворі на РС частіше мають нижчий рівень B12, порівняно з контрольною групою, навіть без явного мегалобластного анемічного синдрому [448].

Показники фолієвої кислоти були в межах референсних значень (медіана – 6,59 нг/мл), однак з урахуванням виявленої гіпергомоцистеїнемії можна припустити функціональну недостатність фолатів або порушення клітинного транспорту/метаболізму фолатів, що є відомим явищем у нейродегенеративних станах [129].

Найбільш вираженим порушенням виявилося зниження рівня вітаміну D: медіанне значення становило 26,68 нг/мл при нормі 30–70 нг/мл. Це свідчить про дефіцит вітаміну D у більшості хворих на РС, що є надзвичайно важливим з точки зору імуномодулюючої функції цього вітаміну. Вітамін D відіграє ключову роль у регуляції Т-клітинної активності та зниженні автоімунної агресії. Дефіцит вітаміну D асоціюється з підвищеним ризиком виникнення та рецидивів у хворих на РС, а також з більш агресивним перебігом захворювання [90, 91, 98, 446].

Таким чином, виявлені порушення у фолатному та вітамін D-залежному метаболізмі свідчать про потенційне патофізіологічне значення цих систем у перебігу РС. Результати підтверджують доцільність моніторингу та корекції рівнів гомоцистеїну, вітаміну B12, фолієвої кислоти та вітаміну D як частини комплексного підходу до лікування хворих на РС, зокрема у хворих із когнітивними чи психоемоційними порушеннями. Хоча вітамін D не є безпосереднім компонентом одновуглецевих метаболічних шляхів, він має вагоме імуномодулююче значення і, відповідно до сучасних уявлень, може впливати на активність автоімунних процесів, зокрема у хворих на РС.

Отримані результати клініко-анамнестичної характеристики хворих даної вибірки демонстрували типові епідеміологічні особливості, що узгоджуються з даними сучасної наукової літератури [286, 337]. Середній вік становив 35,88 років, а медіанний вік дебюту захворювання – 27,96 років, що відповідає

класичному профілю РС як хронічного автоімунного захворювання, яке найчастіше виникає у молодих осіб [466]. Ці дані підтверджують гіпотезу про вплив чинників, що активуються у молодому віці, зокрема вірусних інфекцій (наприклад, EBV), гормональних змін і факторів зовнішнього середовища [45, 341]. Жінки становили 70,37% загальної вибірки, що узгоджується з сучасною тенденцією до фемінізації РС. Згідно з результатами великих епідеміологічних досліджень, співвідношення жінок до чоловіків у хворих на РС становить приблизно 2–3:1, і ця диспропорція зростає впродовж останніх десятиліть [95]. Гендерні відмінності можуть бути пов’язані з відмінностями у гормональному профілі, експресії генів, пов’язаних з імунною відповіддю, а також впливом соціокультурних чинників на діагностику [32, 33].

Слід зауважити, що більшість опублікованих робіт із цього напрямку мають дизайн типу "випадок–контроль" із фокусом на міжгрупові порівняння [196, 469]. У нашому дослідженні основна увага зосереджена на вивченні внутрішньогрупових кореляційних взаємозв’язків біохімічних маркерів та клінічних характеристик у когорті хворих на РС. Такий підхід, на нашу думку, є важливим в умовах обмеженої доступності адекватних контрольних вибірок, а також дозволяє виявляти потенційні прогностичні маркери тяжкості перебігу хвороби. Цей аналіз особливо цінний для української популяції, оскільки подібні дослідження в ній наразі є фрагментарними й обмеженими за обсягом, а отже, наші результати можуть розширити наявну доказову базу та доповнити міжнародні дані.

Кореляційний аналіз, проведений нами на наступному етапі дослідження, дозволив виявити низку статистично значущих асоціацій між біохімічними маркерами та клінічними характеристиками у хворих на РС. Найбільш очікуваною і патофізіологічно обґрунтованою виявилася негативна кореляція між рівнем гомоцистеїну та фолієвою кислотою ($r_s = –0,40$; $p = 0,047$). Гомоцистеїн, як проміжний продукт метаболізму метіоніну, є центральною ланкою фолатного циклу. Його підвищення асоціюється з широким спектром патологічних змін, включаючи оксидативний стрес, активацію мікроглії, судинну

дисфункцію та нейродегенерацію. У нашому дослідженні було встановлено, що хворі із вторинно-прогресуючим перебігом РС мали вищі рівні гомоцистеїну порівняно з іншими клінічними підгрупами. Цей тип РС характеризується більш швидким прогресуванням інвалідизації та переважанням нейродегенеративних над запальними процесами, що може бути патогенетично пов’язано з накопиченням гомоцистеїну як одного з токсичних метаболітів. Таким чином, підвищення його рівня може бути як наслідком, так і чинником поглиблення дегенеративних змін. Доведений нами зв'язок свідчить про те, що зниження рівня фолатів є одним із ключових чинників підвищення гомоцистеїну в плазмі, що відповідає сучасним уявленням про фолатзалежний цикл реметилювання гомоцистеїну [59, 82, 176]. Накопичення гомоцистеїну, у свою чергу, спричиняє розвиток окислювального стресу, порушення ендотеліальної функції та активацію запальних каскадів, які можуть посилювати демієлінізацію при РС [23, 30]. Проте, не всі наукові групи підтверджують ці відмінності – відсутність кореляції між рівнями гомоцистеїну та формою РС була зафіксована в низці досліджень [13, 216, 374]

Позитивна кореляція між рівнем гомоцистеїну та ступенем інвалідизації за шкалою EDSS ($rs = 0,41$; $p = 0,037$) є надзвичайно важливою з клінічної точки зору. Вона може свідчити про те, що гіпергомоцистеїнемія не лише супроводжує РС як метаболічне порушення, а й потенційно пов’язана з прогресуванням неврологічного дефіциту, що раніше було показано в окремих спостереженнях [90, 390]. Оцінювання функціонального статусу хворих за шкалою EDSS залишається одним із ключових інструментів для об’єктивізації ступеня інвалідизації. У нашому аналізі було продемонстровано, що показники гомоцистеїну позитивно корелюють із рівнем EDSS, а вітаміну D – негативно.

Найбільш вираженим і клінічно значущим є негативний кореляційний зв’язок між рівнем вітаміну D та значенням EDSS ($rs = –0,44$; $p = 0,008$). Це свідчить про те, що хворі з нижчим рівнем вітаміну D мають вищий ступінь інвалідизації, що узгоджується з численними дослідженнями, які продемонстрували зворотний зв’язок між концентрацією вітаміну D і тяжкістю

РС [91]. Вітамін D має імуносупресивну дію, пригнічує Th1- і Th17-запальні шляхи, що безпосередньо пов’язані з патогенезом демієлінізації. Одержані результати свідчить про можливу прогностичну роль обох маркерів у визначенні тяжкості перебігу хвороби. Аналогічні асоціації були описані і в інших клінічних роботах [13], що підкріплює гіпотезу про участь цих біохімічних факторів у нейродегенеративних процесах при РС.

Цікавою є також негативна асоціація між рівнем вітаміну B12 та фактом тютюнопаління ($r_s = –0,42$; $p = 0,038$), що узгоджується з наявними даними про зниження біодоступності кобаламіну в осіб, які палять. Нікотин та інші компоненти тютюнового диму можуть пригнічувати всмоктування вітаміну B12 у тонкому кишківнику та змінювати його метаболізм [24]. Зниження рівня вітаміну B12, у свою чергу, сприяє гіпергомоцистеїнемії, що створює замкнуте коло метаболічної дисфункції.

Окремої уваги заслуговує кореляція між рівнем фолієвої кислоти та генотипом за варіантом rs1801133 гена MTHFR ($r_s = –0,40$; $p = 0,034$), який кодує метилентетрагідрофолатредуктазу. Цей поліморфізм, відомий також як C677T, асоціюється із зниженням активності ферменту метилентетрагідрофолатредуктази, який каталізує перетворення 5,10-МТГФ в активну форму фолату – 5-МТГФ. Зниження ефективності цього перетворення зумовлює підвищення рівня гомоцистеїну навіть при нормальному рівні споживання фолієвої кислоти [335]. Це підтверджує наявність генетично детермінованої схильності до порушення фолатного метаболізму у частини хворих на РС [486]. Таким чином, наші результати свідчать про участь генетичних факторів у регуляції фолатного обміну, що, у свою чергу, може опосередковано впливати на перебіг РС через накопичення токсичних метаболітів.

Загалом, результати кореляційного аналізу підтверджують багатофакторну природу патогенезу РС, що включає складну взаємодію між нутрієнтним статусом, генетичними особливостями та поведінковими факторами. Виявлені зв’язки можуть мати як прогностичне, так і терапевтичне значення. Зокрема,

доцільним є моніторинг рівня гомоцистеїну, вітаміну D, B12 та фолієвої кислоти, особливо у хворих із високим ризиком прогресування інвалідизації. Врахування генетичних варіантів, таких як rs1801133 гена MTHFR, може стати підґрунтям для впровадження персоналізованих підходів до терапії та профілактики у цій когорті хворих.

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать, що клінічна гетерогенність перебігу РС, варіабельність ступеня та темпів наростання інвалідизації, а також індивідуальні особливості адаптації пацієнтів можуть бути пов’язані зі складною багатофакторною взаємодією генетичних, метаболічних, нутрієнтних, психоемоційних і поведінкових чинників. Їх можливий внесок проявляється не лише в особливостях клінічного перебігу захворювання, але й у фізіологічній та психологічній адаптації хворих.

Психоемоційний стан хворих на РС, зокрема прояви депресії, тривоги, зниження мотивації та емоційного виснаження, доцільно розглядати не лише як реакцію на функціональні обмеження, але й як складову загального клінічного профілю захворювання. У проведеному дослідженні вираженість психоемоційних порушень була пов’язана зі ступенем інвалідизації та тяжкістю перебігу РС. Отримані результати можуть відображати складний взаємозв’язок між психоемоційним станом, нейроімунними та нейродегенеративними процесами, однак характер і спрямованість таких взаємодій потребують подальшого вивчення.

Генетичні фактори у нашому дослідженні також були пов’язані як із ризиком розвитку РС, так і з окремими характеристиками його клінічного перебігу. Поліморфізми генів, пов’язаних із фолатним метаболізмом (MTHFR, RFC1), а також гена NOS3, можуть бути асоційовані з особливостями метилювання, обміну гомоцистеїну, оксидативного статусу та ендотеліальної функції. Виявлені зв’язки окремих генетичних варіантів із рівнем інвалідизації, тяжкістю перебігу та психоемоційними характеристиками дають підстави розглядати їх як потенційні модифікуючі фактори, що можуть діяти у взаємодії з іншими клінічними та метаболічними чинниками.

Важливе значення мають також показники нутрієнтного та метаболічного статусу. Виявлені у дослідженні зміни рівнів гомоцистеїну, фолатів, вітамінів B12 і D та їх зв'язки з окремими клінічними характеристиками РС свідчать про можливий внесок порушень фолатного обміну та нутрієнтної забезпеченості у формування особливостей перебігу захворювання. Поряд із генетичними та психоемоційними чинниками, певне значення можуть мати й поведінкові фактори, зокрема тютюнопаління, що додатково підкреслює мультифакторіальний характер РС.

Таким чином, клінічні характеристики захворювання, психоемоційний стан, генетичні особливості, нутрієнтний і метаболічний статус доцільно розглядати не як ізольовані домени, а як взаємопов'язані компоненти комплексної характеристики пацієнта з РС. Отримані дані можуть бути підґрунтям для подальшого вивчення доцільності їх інтегрованого врахування під час оцінки ризику несприятливого перебігу захворювання та подальшого наростання інвалідизації.

Згідно з результатами проведеного нами дослідження, запропоновано прогностичну модель ризику прогресування РС, спрямовану на оцінку індивідуального ризику подальшого наростання інвалідизації за шкалою EDSS. Модель сформовано на основі комплексного аналізу взаємозв'язків між клініко-демографічними характеристиками, генетичними та біохімічними маркерами, що дає можливість врахувати мультифакторний характер перебігу захворювання. В основу її розробки покладено результати статистичного аналізу, при якому значення відношення шансів (odds ratio, OR) трансформували у логарифмічні коефіцієнти, а якісні фактори оцінювали за допомогою умовної бальної системи з відповідним обґрунтуванням.

Прогностична модель інтегрує три основні групи маркерів. До клініко-демографічних показників віднесено базовий рівень EDSS, вік пацієнтів та наявність психоемоційних порушень, що дає можливість враховувати індивідуальні особливості клінічного стану та психологічного профілю. Генетичні маркери включають варіанти генів MTHFR, RFC1 та NOS3, які у

проведеному дослідженні були асоційовані з окремими характеристиками фолатного метаболізму та клінічного перебігу РС. Біохімічні показники – гомоцистеїн, фолати, вітаміни B12 та D – характеризують окремі аспекти метаболічного і нутрієнтного статусу та можуть бути пов'язані з особливостями перебігу захворювання.

Для інтегрованої оцінки використано бальну систему (point-based score) із виділенням трьох умовних категорій ризику: низького, помірного та високого. Сумарний бал обчислюється за формулою $S = \sum C + \sum G + \sum B$, де C – бали за клініко-демографічні параметри, G – бали за генетичні маркери, B – бали за біохімічні показники. Такий підхід дає можливість систематизувати різнорідні результати обстеження та здійснювати їх комплексну інтерпретацію в контексті ризику подальшого наростання інвалідизації.

Практичне значення запропонованої моделі полягає у можливості виділення пацієнтів із вищим сумарним балом, у яких результати стратифікації можуть бути підставою для більш детальної оцінки клінічного перебігу захворювання, динаміки EDSS, біохімічних показників та психоемоційного стану. Виявлені метаболічні або психоемоційні порушення можуть враховуватися при визначенні подальшої тактики спостереження та корекції відповідно до клінічної ситуації.

Запропонована модель може розглядатися як інтегрований інструмент стратифікації ризику, що поєднує клініко-демографічні, генетичні та біохімічні показники в єдину бальну систему. Водночас її подальше застосування потребує додаткової валідації, калібрування та перевірки прогностичних характеристик у незалежних вибірках. Це може дати можливість уточнити вагу окремих маркерів, оптимізувати порогові значення та оцінити доцільність використання моделі для прогнозування ризику наростання інвалідизації у клінічній практиці.

Таким чином, отримані нами результати дозволили виявити статистично значущі взаємозв'язки між окремими клініко-демографічними, генетичними, біохімічними та психоемоційними показниками та особливостями перебігу РС.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної неврології – оцінці ролі варіантів генів фолатного обміну у патогенезі та прогресуванні РС. Наукове дослідження реалізується в межах мультидисциплінарного підходу, який передбачає інтеграцію клініко-демографічних, психоемоційних, генетичних та біохімічних маркерів у комплексному прогнозуванні перебігу захворювання та розробці персоніфікованого прогностичного алгоритму ризику прогресування РС.

1. Встановлено, що у хворих на РС депресія і тривога є поширеним клінічним проявом, частота яких зростає зі збільшенням віку та тяжкості перебігу РС. Клінічно значуща депресія спостерігалася у 50,0% пацієнтів із тяжким перебігом РС та у 18,7% осіб із легким перебігом ($p<0,05$). Чоловіки більш вразливі психоемоційно (46,2%) порівняно з жінками (31,4%; $p=0,04$). Найчастішими проявами психоемоційних розладів у хворих на РС були пригнічений настрій (72,1%), негативне ставлення до себе (64,9%) та тривога (58,3%).
2. Алель 1298C гена MTHFR асоційована із підвищеним ризиком розвитку РС (OR=1,61; 95% CI: 1,05–2,46; $p=0,027$), тоді як алель 1298A має протективний ефект (OR=0,62; $p=0,027$). Для гена RFC1 генотип 80GG знижує ризик розвитку РС (OR=0,45; 95% CI: 0,25–0,80; $p=0,0056$), а носійство алеля 80A підвищує його (OR=2,21; 95% CI: 1,24–3,94; $p=0,0056$). Для гена NOS3 встановлено, що генотип 4bb асоційований зі зниженням ризику маніфестації РС, тоді як наявність алеля 4a підвищує ймовірність розвитку захворювання, що вказує на значущу роль ендотеліальної NO-синтази в етіології РС.
3. У хворих на РС рівень гомоцистеїну був значно вищим, ніж в контрольній групі (17,2±3,6 мкмоль/л проти 10,8±2,7 мкмоль/л; $p<0,001$). Низькі рівні фолатів (<7 нг/мл) спостерігалися у 48,5% хворих (проти 19,6% у контролі; $p<0,01$). Зниження вітаміну B12 (<200 пг/мл) асоціювалося з тяжким

перебігом РС (EDSS ≥4,5; p=0,02). Підвищений рівень NO (>45 мкмоль/л) корелював із збільшенням частоти рецидивів (r=0,41; p<0,01).

4. Комбінація генотипів 1298AC (MTHFR) + 80GA (RFC1) підвищує ризик розвитку РС у 3,56 разів (OR=3,56; 95% CI: 1,26–10,09; p=0,016), тоді як комбінації 677CC + 80GG та 1298AA + 80GG мають протективний ефект (OR=0,41 та OR=0,36 відповідно). Водночас, у носіїв генотипу 4bb (NOS3) підвищений індекс маси тіла (BMI) та глюкокортикоїдна терапія сприяли тяжчому перебігу РС та формуванню несприятливого прогнозу.
5. На підставі інтегрованого аналізу клініко-неврологічних, генетичних варіантів MTHFR, RFC1 та NOS3 та показників фолатного обміну розроблено комплексну прогностичну модель стратифікації ризику прогресування РС, котра надає можливість диференційовано оцінювати ризик несприятливого перебігу захворювання та визначати пацієнтів, які потребують посиленого динамічного спостереження та корекції терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обґрунтовано доцільність комплексного клініко-неврологічного, психоемоційного, біохімічного та генетичного обстеження хворих на розсіяний склероз з метою оцінки прогнозування його перебігу.
2. Для прогнозування прогресування РС доцільно регулярно проводити скринінг психоемоційних порушень із застосуванням шкали тривоги і депресії HADS, опитувальника Бека, анкети PHQ-9, опитувальника SF-36 та анкети «Ваше здоров'я і благополуччя» у хворих на РС. Виявлення депресивних, тривожних і когнітивних порушень у хворих на РС вказує на необхідність проведення цільової психоемоційної підтримки з метою мінімізації впливу психоемоційних факторів на перебіг захворювання.
3. Для прогнозування клінічного перебігу РС та оцінки ризику розвитку прогресуючих форм захворювання доцільно проводити генетичне тестування поліморфізмів генів MTHFR (1298C/A, 677C/T) та RFC1 (80A/G). Виявлення несприятливих генотипів і міжгенних взаємодій вказує на підвищений ризик прогресування РС, а також ймовірність розвитку депресивних та когнітивних порушень у хворих на РС.
4. З метою підвищення точності діагностики та оцінки активності РС доцільно визначати рівні гомоцистеїну, фолатів, вітамінів D і B12, а також оксиду азоту (NO) у сироватці крові пацієнтів. Виявлення порушень метаболічного статусу вказує на необхідність проведення персоніфікованої метаболічної корекції. Як варіант корекції виявлених змін може бути застосування L-метилфолату, метилкобаламіну та піридоксаль-5-фосфату з метою нормалізації процесів метилювання та зменшення ризику прогресування захворювання.
5. Для оцінки ризику прогресування РС та індивідуалізації тактики ведення пацієнтів може бути доцільним застосування розробленого прогностичного алгоритму зі стратифікацією хворих на категорії низького, помірного та високого ризику. У пацієнтів, віднесених до групи високого ризику, результати такого оцінювання можуть бути підставою для більш

ретельного динамічного спостереження, зокрема частішого контролю показників EDSS, біохімічних маркерів і психоемоційного стану, а також для додаткового перегляду тактики терапії з урахуванням клінічної ситуації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сірчак ЄС, Бароні ВЄ, Бедей НВ, Петрицька ОІ. Особливості змін рівня гомоцистеїну залежно від рівня вітаміну D у пацієнтів з різними формами артеріальної гіпертензії. Wiad Lek. 2021;74(1):98–101.
2. Стоянов ОМ, Іванюк АВ, Грінчук АД, Борисенко ОА, Бочерова ТІ. Порівняльна характеристика епідеміології та клініки розсіяного склерозу на Півдні та Півночі України на прикладі популяцій Миколаївської та Рівненської областей. Український медичний часопис. 2020;2(1(135)):I/II. doi:10.32471/umj.1680-3051.135.170341.
3. Цимбалюк ВІ, Васильєва ІГ, Костюк МР. Аналіз асоціацій поліморфізмів генів FGB та eNOS3 із ризиком розвитку внутрішньочерепного геморагічного та атеротромботичного ішемічного інсультів. Журнал НАМН України. 2019;4:389–396. doi:10.37621/JNAMSU-2019-4-389-396.
4. Шульга ОД. Прогноз перебігу розсіяного склерозу: результати проспективного дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(1(69)):126–129.
5. Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Adamczyk J. Effect of melatonin supplementation on plasma lipid hydroperoxides, homocysteine concentration and chronic fatigue syndrome in multiple sclerosis patients treated with interferons-beta and mitoxantrone. J Physiol Pharmacol. 2016;67(2):235-242.
6. Adams CJ, Wu SL, Shao X, Bradshaw PT, Gonzales E, Smith JB, et al. Pregnancy does not modify the risk of MS in genetically susceptible women. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(6):e898. doi:10.1212/NXI.0000000000000898.
7. Agúndez JAG, García-Martín E, Rodríguez C. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 polymorphism and risk for multiple sclerosis. J Neural Transm (Vienna). 2020;127(8):1167-1175. doi:10.1007/s00702-020-02211-0.

8. Alam C, Hoque MT, Finnell RH. Regulation of Reduced Folate Carrier (RFC) by Vitamin D Receptor at the Blood-Brain Barrier. Mol Pharm. 2017;14(11):3848-3858.
9. Alatab S, Hossein-Nezhad A, Mirzaei K, Mokhtari F. Inflammatory profile, age of onset, and the MTHFR polymorphism in patients with multiple sclerosis. J Mol Neurosci. 2011;44:6-11. doi:10.1007/s12031-010-9486-y.
10. AlFadhli S, Mohammed EM, Al Shubaili A. Association analysis of nitric oxide synthases: NOS1, NOS2A and NOS3 genes, with multiple sclerosis. Ann Hum Biol. 2013;40(4):368-375. doi:10.3109/03014460.2013.786756.
11. AlFadhli S. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene intron-4 27bp repeat polymorphism on its expression in autoimmune diseases. Dis Markers. 2013;34(5):349-356. doi:10.3233/DMA-130983
12. Alhomrani M, Alamri AS, Mabrouk I, Alhazmi A, Hassan MM, Abdallah FB, et al. Association between the 5-methyl tetrahydrofolate reductase (5-MTHFR) and integrin B3 subunit (ITGB3) genes polymorphism and major depressive disorder. J King Saud Univ Sci. 2022;34(5):102076. doi:10.1016/j.jksus.2022.102076.
13. Ali RH, Abdel-Razik I, AlAhmar MSE, Dawood HA, Elkapany KA. Homocysteine serum level as a biomarker of multiple sclerosis disability and cognitive impairment. J Mult Scler. 2023;10(1):481. doi:10.35248/2376-0389.23.10.1.481.
14. Al-Kafaji G, Bakheit HF, AlAli F, Fattah M, Alhajeri S, Alharbi MA, et al. Next-generation sequencing of the whole mitochondrial genome identifies functionally deleterious mutations in patients with multiple sclerosis. PLoS One. 2022;17(2):e0263606. doi:10.1371/journal.pone.0263606.
15. Almaguer-Mederos LE, Jorge-Sainz Y, Almaguer-Gotay D, Aguilera-Rodríguez R. One-carbon metabolism factor MTHFR variant is associated with saccade latency in Spinocerebellar Ataxia type 2. J Neurol Sci. 2020;409:116586. doi:10.1016/j.jns.2019.116586.

16. Alshehri A, Al-iedani O, Arm J, Gholizadeh N, Billiet T, Lea R, et al. Neural diffusion tensor imaging metrics correlate with clinical measures in people with relapsing-remitting MS. Neuroradiol J. 2022;35(5):592–9. doi:10.1177/19714009211067400. PMID: 35118885.
17. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B. ECTRIMS focused workshop. Mult Scler. 2017;23(3):325–6. doi:10.1177/1352458516686847.
18. Amersfoort J, Eelen G, Carmeliet P. Immunomodulation by endothelial cells – partnering up with the immune system? Nat Rev Immunol. 2022;22(9):576–88. doi:10.1038/s41577-022-00694-4.
19. Amiraslani B, Sabouni F, Abbasi S, Nazem H, Sabet M. Recognition of betaine as an inhibitor of lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in activated microglial cells. Iran Biomed J. 2012;16(2):84–9. doi:10.6091/ibj.1012.2012.
20. Anderson A, Dierkhising J, Rush G, Carleton M, Rosendale N, Bove R. Experiences of sexual and gender minority people living with multiple sclerosis in Northern California: an exploratory study. Mult Scler Relat Disord. 2021;55:103214. doi:10.1016/j.msard.2021.103214.
21. Andlauer TF, Buck D, Antony G, Bayas A, Bechmann L, Berthele A, et al. Novel multiple sclerosis susceptibility loci implicated in epigenetic regulation. Sci Adv. 2016;2(6):e1501678. doi:10.1126/sciadv.1501678.
22. Andrabi SM, Sharma NS, Karan A. Nitric oxide: physiological functions, delivery, and biomedical applications. Adv Sci (Weinh). 2023;10(30):e2303259. doi:10.1002/advs.202303259.
23. Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. J Clin Neurol. 2014;10(4):281–8. doi:10.3988/jcn.2014.10.4.281.
24. Archie SR, Sharma S, Burks E, Abbruscato T. Biological determinants impact the neurovascular toxicity of nicotine and tobacco smoke: a pharmacokinetic and pharmacodynamics perspective. Neurotoxicology. 2022;89:140–60. doi:10.1016/j.neuro.2022.02.002. PMID: 35150755; PMCID: PMC8958572.

25. Arm J, Ribbons K, Lechner-Scott J, Ramadan S. Evaluation of MS related central fatigue using MR neuroimaging methods: scoping review. J Neurol Sci. 2019;400:52–71. doi:10.1016/j.jns.2019.03.007. PMID: 30903860.
26. Atlas of MS [Internet]. 2024 Nov 18 [cited 2025 Aug 4]. Available from: https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms
27. Attfield KE, Jensen LT, Kaufmann M, Friese MA, Fugger L. The immunology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2022. doi:10.1038/s41577-022-00718-z
28. Aulchenko YS, Hoppenbrouwers IA, Ramagopalan SV, Broer L, Jafari N, Hillert J, et al. Genetic variation in the KIF1B locus influences susceptibility to multiple sclerosis. Nat Genet. 2008;40(12):1402–3. doi:10.1038/ng.251
29. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. Nat Genet. 2009;41(7):824–8. doi:10.1038/ng.396
30. Au-Yeung KK, Woo CW, Sung FL, Yip JC. Hyperhomocysteinemia activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells via oxidative stress. Circ Res. 2003;94(1):28–36. doi:10.1161/01.RES.0000108264.67601.2C
31. Bäcker-Koduah P, Bellmann-Strobl J, Scheel M. Vitamin D and disease severity in multiple sclerosis – baseline data from the randomized controlled trial (EVIDIMS). Front Neurol. 2020;11:129. doi:10.3389/fneur.2020.00129
32. Badam TVS, de Weerd HA, Martínez-Enguita D, Olsson T, Alfredsson L, Kockum I, et al. A validated generally applicable approach using the systematic assessment of disease modules by GWAS reveals a multi-omic module strongly associated with risk factors in multiple sclerosis. BMC Genomics. 2021;22(1):1–16. doi:10.1186/s12864-021-07935-1
33. Badam TV, Hellberg S, Mehta RB, Lechner-Scott J, Lea RA, Tost J, et al. CD4+ T-cell DNA methylation changes during pregnancy significantly correlate with disease-associated methylation changes in autoimmune diseases. Epigenetics. 2021;17(9):1040–55. doi:10.1080/15592294.2021.1982510

34. Bagley PJ, Selhub J. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(23):13217–20.
35. Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL, et al. Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review. Adv Nutr. 2017;8(3):463–72. doi:10.3945/an.116.014191 PMID:28507011; PMCID:PMC5421121
36. Bahlo M, Bennett MF, Degorski P, Tankard RM, Delatycki MB, Lockhart PJ. Recent advances in the detection of repeat expansions with short-read next-generation sequencing. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1736.
37. Bakulski KM, Fallin MD. Epigenetic epidemiology: promises for public health research. Environ Mol Mutagen. 2014;55(3):171–83. doi:10.1002/em.21850
38. Ban M, Caillier S, Mero IL, Myhr KM, Celius EG, Aarseth J, et al. No evidence of association between mutant alleles of the CYP27B1 gene and multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013;73(3):430–2.
39. Baple EL, Chambers H, Cross HE. Hypomorphic PCNA mutation underlies a human DNA repair disorder. J Clin Invest. 2014;124(7):3137–46.
40. Baranzini SE, Wang J, Gibson RA, Galwey N, Naegelin Y, Barkhof F, et al. Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. Hum Mol Genet. 2009;18(14):767–78.
41. Barizzone N, Pauwels I, Luciano B, Franckaert D, Guerini FR, Cosemans L, et al. No evidence for a role of rare CYP27B1 functional variations in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013;73(3):433–7.
42. Bar-Or A, Banwell B, Berger JR . Guilty by association: Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. Nat Med. 2022;28(5):904–6. doi:10.1038/s41591-022-01823-1
43. Beck A, Steer R, Brown GK. Manual for Beck Depression Inventory-II. San Antonio (TX): Psychological Corporation; 1996.

44. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561–71.
45. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Lancet Neurol. 2015;14(3):263–73. doi:10.1016/S1474-4422(14)70267-4.
46. Bender A, Hagan KE, Kingston N. The association of folate and depression: a meta-analysis. J Psychiatr Res. 2017;95:9–18. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.07.019
47. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. Lancet Neurol. 2020;19(9):860–71. doi:10.1016/S1474-4422(20)30277-5.
48. Besler HT, Comoglu S. Lipoprotein oxidation, plasma total antioxidant capacity and homocysteine level in patients with multiple sclerosis. Nutr Neurosci. 2003;6(3):189–96. doi:10.1080/1028415031000115945.
49. Bhattachary A, Tabi M, Yin J, Cowan L, Zhang J. Folate intake, tissue levels, and colorectal cancer deaths in a national cohort established before folic acid fortification. Eur J Nutr. 2025;64(5):202. doi:10.1007/s00394-025-03720-y.
50. Bi XH, Zhao HL, Zhang ZX, Zhang JW. Association of RFC1 A80G and MTHFR C677T polymorphisms with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2009;30(10):1601–7. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.010.
51. Bielekova B, Richert N, Howard T, Blevins G, Markovic-Plese S, McCartin J, et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon β. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(24):8705–8. doi:10.1073/pnas.0402493101
52. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. Genes Dev. 2002;16(1):6–21. doi:10.1101/gad.947102.
53. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein–Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 2022;375(6578):296–301. doi:10.1126/science.abj8222

54. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci. 2017;372:331–41. doi:10.1016/j.jns.2016.11.067.

55. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2000;151(10):862–77. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a010290.

56. Brenton JN, Kammeyer R, Gluck L, Schreiner T, Makhani N. Multiple sclerosis in children: current and emerging concepts. Semin Neurol. 2020;40:192–200. doi:10.1055/s-0040-1703000

57. Broholm H, Andersen B, Wanscher B. Nitric oxide synthase expression and enzymatic activity in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2004;109(4):261–9. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00207.x

58. Brownlee WJ, Tur C, Manole A. HLA-DRB1*1501 influences long-term disability progression and tissue damage on MRI in relapse-onset multiple sclerosis. Mult Scler. 2023;29:333–42. doi:10.1177/13524585211069926

59. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. Braz J Med Biol Res. 2010;43:1–7. doi:10.1590/s0100-879x2009007500021

60. Buck D, Albrecht E, Aslam M, Goris A, Hauenstein N, Jochim A, et al. Genetic variants in the immunoglobulin heavy chain locus are associated with the IgG index in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013;73:86–94. doi:10.1002/ana.23749

61. Bukharaeva E, Shakirzyanova A, Khuzakhmetova V, Sitdikova G. Homocysteine aggravates ROS-induced depression of transmitter release from motor nerve terminals: potential mechanism of peripheral impairment in motor neuron diseases associated with hyperhomocysteinemia. Front Cell Neurosci. 2015;9:391. doi:10.3389/fncel.2015.00391

62. Bulan B, Hoscan AY, Keskin SN, Cavus A, Culcu EA, Isik N, et al. Vitamin D receptor polymorphisms among the Turkish Population are associated with

multiple sclerosis. Balk J Med Genet. 2022;25:41–50. doi:10.2478/bjmg-2022-0003

63. Cakina S, Ocak O, Ozkan A, Yucel S. Relationship between genetic polymorphisms MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G) and MTRR (A66G) genes and multiple sclerosis: a case-control study. Folia Neuropathol. 2019;57:36–40. doi:10.5114/fn.2019.83829
64. Candelaria M, Ojeda J, Gutiérrez-Hernández O. G80A single nucleotide polymorphism in reduced folate carrier-1 gene in a Mexican population and its impact on survival in patients with acute lymphoblastic leukemia. Rev Invest Clin. 2016;68(3):154–62. doi:10.24875/RIC.16000950
65. Cantone M, Küspert M, Reiprich S, Lai X, Eberhardt M, Göttle P, et al. A gene regulatory architecture that controls region-independent dynamics of oligodendrocyte differentiation. Glia. 2019;67(5):825–43. doi:10.1002/glia.23569
66. Cao Y, Diao W, Tian F, Zhang F, He L, Long X, et al. Gray matter atrophy in the cortico-striatal-thalamic network and sensorimotor network in relapsing–remitting and primary progressive multiple sclerosis. Neuropsychol Rev. 2021;31(4):703–20. doi:10.1007/s11065-021-09479-3. PMID: 33582965
67. Capone F, Collorone S, Cortese R, Di Lazzaro V, Moccia M. Fatigue in multiple sclerosis: the role of thalamus. Mult Scler J. 2020;26(1):6–16. doi:10.1177/1352458519851247. PMID: 31138052
68. Carotenuto A, Wilson H, Giordano B, Caminiti SP, Chappell Z, Williams SCR, et al. Impaired connectivity within neuromodulatory networks in multiple sclerosis and clinical implications. J Neurol. 2020;267(7):2042–53. doi:10.1007/s00415-020-09806-3. PMID: 32219555; PMCID: PMC7320961
69. Cevik B, Yigit S, Karakus N, Aksoy D. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with multiple sclerosis in Turkish patients. J Investig Med. 2014;62:980–4. doi:10.1097/JIM.0000000000000107

70. Charabati M, Wheeler MA, Weiner HL, Quintana FJ. Multiple sclerosis: neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting. Cell. 2023;186:1309–27. doi:10.1016/j.cell.2023.03.008

71. Chen MH, DeLuca J, Genova HM, Yao B, Wylie GR. Cognitive fatigue is associated with altered functional connectivity in interoceptive and reward pathways in multiple sclerosis. Diagnostics (Basel). 2020;10(11):930. doi:10.3390/diagnostics10110930. PMID: 33182742; PMCID: PMC7696273

72. Chen Z, Riggs AD. DNA methylation and demethylation in mammals. J Biol Chem. 2011;286(21):18347–53. doi:10.1074/jbc.R110.205286

73. Cheng DM, Jiang YG, Huang CY, Kong HY. Polymorphism of MTHFR C677T, serum vitamin levels and cognition in subjects with hyperhomocysteinemia in China. Nutr Neurosci. 2010;13:175–82. doi:10.1179/147683010X12611460764200

74. Chi C. Admixture mapping reveals evidence of differential multiple sclerosis risk by genetic ancestry. PLoS Genet. 2019;15:e1007808. doi:10.1371/journal.pgen.1007808

75. Chitnis T, Vandercappellen J, King M, Brichetto G. Symptom interconnectivity in multiple sclerosis: a narrative review of potential underlying biological disease processes. Neurol Ther. 2022;11(3):1043–70. doi:10.1007/s40120-022-00368-2. PMID: 35680693; PMCID: PMC9338216

76. Chorąży M, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Gościk J, Dąbrowska M, Żendzian-Piotrowska M, Chyczewski L, et al. Association between polymorphisms of a folate - homocysteine - methionine - SAM metabolising enzyme gene and multiple sclerosis in a Polish population. Neurol Neurochir Pol. 2019;53(3):191–198. doi:10.1016/j.pjnns.2018.10.002

77. Chou T, Deckersbach T, Dougherty DD, Hooley JM. The default mode network and rumination in individuals at risk for depression. Soc Cogn Affect Neurosci. 2023;18(1). doi: 10.1093/scan/nsad032. PMID: 37261927.

78. Clare CE, Brassington AH, Kwong WY, Sinclair KD. One-Carbon Metabolism: Linking Nutritional Biochemistry to Epigenetic Programming of Long-Term

Development. Annu Rev Anim Biosci. 2019;7:263–287. doi: 10.1146/annurev-animal-020518-115206.

79. Collorone S, Cawley N, Grussu F, Prados F, Tona F, Calvi A, et al. Reduced neurite density in the brain and cervical spinal cord in relapsing–remitting multiple sclerosis: A NODDI study. Mult Scler J. 2020;26(13):1647–1657. doi: 10.1177/1352458519885107. PMID: 31682198.

80. Comabella M, Craig DW, Camina-Tato M, Morcillo C, Lopez C, Navarro A, et al. Identification of a novel risk locus for multiple sclerosis at 13q31.3 by a pooled genome-wide scan of 500,000 single nucleotide polymorphisms. PLoS One. 2008;3:e3490. doi:10.1371/journal.pone.0003490

81. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2002;359:1221–1231. doi:10.1016/S0140-6736(02)08273-7

82. Coppedè F, Stoccoro A, Tannorella P, Migliore L. Plasma homocysteine and polymorphisms of genes involved in folate metabolism correlate with DNMT1 gene methylation levels. Metabolites. 2019;9:298. doi.org/10.3390/metabo9120298.

83. Correale J, Marrodan M, Ysrraelit MC. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis. Biomedicines. 2019;7(1):14. doi.org/10.3390/biomedicines7010014.

84. Correale J. The role of microglial activation in disease progression. Mult Scler. 2014;20:1288–1295. doi:10.1177/1352458514526617

85. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Bainbridge S, Ruff D, van Hecke J, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. Nat Genet. 2019;51(4):649–658. doi:10.1038/s41588-019-0372-4

86. Cortese A, Tozza S, Yau WY, Rossi S, Ferrucci R, Fox Z, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. Brain. 2020;143(2):480–490. doi:10.1093/brain/awz400

87. Cotsapas C, Hafler DA. Immune-mediated disease genetics: the shared basis of pathogenesis. Trends Immunol. 2013;34:22–26. doi:10.1016/j.it.2012.10.002

88. Cucick ACC, Laiño JE, de Moreno de LeBlanc A, Jurado AS, de LeBlanc ADM. Impact of folate bio-enriched fermented beverage on vitamin D receptor and folate transporters expression in the colon: Insights from in vitro and in vivo studies. Food Biosci. 2025;65:106106. doi.org/10.1016/j.fbio.2025.106106.

89. Currò R, Salvalaggio A, Tozza S, Volpato C, Cortese A, Antozzi C, et al. RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. Brain. 2021;144(5):1542–1550. doi:10.1093/brain/awab058

90. Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M, Tsouris Z, Siokas V, Dastamani M, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2017;17:190–197. doi:10.1016/j.msard.2017.06.005

91. Daryabor G, Gholijani N, Kahmini FR. A review of the critical role of vitamin D axis on the immune system. Exp Mol Pathol. 2023;132–133:104866. doi.org/10.1016/j.yexmp.2023.104866.

92. Day JJ, Kennedy AJ, Sweatt JD. DNA methylation and its implications and accessibility for neuropsychiatric therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:591–611. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124527.

93. De Jager PL, Baecher-Allan C, Maier LM, Arthur AT, Ottoboni L, Barcellos L, et al. The role of the CD58 locus in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:5264–5269. doi:10.1073/pnas.0813191106

94. De Jager PL, Jia X, Wang J, de Bakker PI, Ottoboni L, Aggarwal NT, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. Nat Genet. 2009;41:776–782. doi:10.1038/ng.401

95. De Masi R, Orlando S, Leo C, Pasca M, Anzilli L, Costa MC. Multi-criterial model for weighting biological risk factors in multiple sclerosis: clinical and health insurance implications. Healthcare (Basel). 2023;11(17):2420. doi:10.3390/healthcare11172420

96. Dedoussis GVZ, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Choumerianou D, et al. An association between the methylenetetrahydrofolate

reductase (MTHFR) C677T mutation and inflammation markers related to cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2005;100:409–414. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.08.038.

97. Delgado-Garcia M, Matesanz F, Alcina A, Fedetz M, Garcia-Sanchez MI, Ruiz-Pena JL, et al. A new risk variant for multiple sclerosis at the immunoglobulin heavy chain locus associates with intrathecal IgG, IgM index and oligoclonal bands. Mult Scler. 2015;21:1104–1111. doi:10.1177/1352458514558313

98. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Holick MF, Rosen CJ, Manson JE, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):1907–1947. doi.org/10.1210/clinem/dgae290.

99. Dendrou CA, Cortes A, Shipman L, Franke L, Huang J, Cooper JD, et al. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. Sci Transl Med. 2016;8:363ra149. doi:10.1126/scitranslmed.aag1974

100. Desai A, Sequeira JM, Quadros EV. The metabolic basis for developmental disorders due to defective folate transport. Biochimie. 2016;126:31–42. doi.org/10.1016/j.biochi.2016.02.012.

101. Detopoulou P, Panagiotakos DB, Antonopoulou S, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary choline and betaine intakes in relation to concentrations of inflammatory markers in healthy adults: the ATTICA study. Am J Clin Nutr. 2008;87(2):424–430. doi: 10.1093/ajcn/87.2.424.

102. Díaz C. Highly active multiple sclerosis: an update. Mult Scler Relat Disord. 2019;10. doi:10.1016/j.msard.2019.01.039.

103. Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, Corboy JR, Allen RR, Campbell JD. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. Neurology. 2016;86(11):1014–1021. doi: 10.1212/WNL.0000000000002469.

104. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Eur J Neurol. 2019;26:27–40. doi.org/10.1111/ene.13819.

105. Doehring A, Geisslinger G, Lotsch J. Epigenetics in pain and analgesia: An imminent research field. Eur J Pain. 2012;15(1):11–16. doi:10.1016/j.ejpain.2010.10.006

106. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2004;3:104–110. doi:10.1016/S1474-4422(04)00685-8

107. Dyment DA, Sadovnick AD, Ebers GC. Genetics of multiple sclerosis. Hum Mol Genet. 1997;6:1693–1698. doi:10.1093/hmg/6.10.1693

108. Edgünlü TG, Yılmaz ŞG, Emre U, Taşdelen B, Kuru O, Kutlu G, et al. miR-181a-5p is a potential candidate epigenetic biomarker in multiple sclerosis. Genome. 2022;65(11):547–61. doi:10.1139/gen-2022-0040.

109. Egawa N, Shindo A, Hikawa R, Kinoshita H, Liang AC, Itoh K, et al. Differential roles of epigenetic regulators in the survival and differentiation of oligodendrocyte precursor cells. Glia. 2019;67:718–728. doi:10.1002/glia.23567.

110. Elizalde M, Rydén M, van Harmelen V, Andersson J, Vosselman M, Zatterström UK, et al. Expression of nitric oxide synthases in subcutaneous adipose tissue of nonobese and obese humans. J Lipid Res. 2000;41(8):1244–1251. doi:10.1016/S0022-2275(20)33037-0

111. Emery B, Lu QR. Transcriptional and epigenetic regulation of oligodendrocyte development and myelination in the central nervous system. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015;7:a020461. doi:10.1101/cshperspect.a020461.

112. Encode Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. Nature. 2012;489:57–74. doi:10.1038/nature11247

113. Enz LS, Zeis T, Schmid D, Geier F, van der Meer F, Steiner G, et al. Increased HLA-DR expression and cortical demyelination in MS links with HLA-DR15. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(2):e656. doi:10.1212/nxi.0000000000000656.

114. Eskandari G, Ghajarzadeh M, Yekaninejad MS, Heshmat R, Shaygannejad V, Samadi N, et al. Comparison of serum vitamin D level in multiple sclerosis patients, their siblings, and healthy controls. Iran J Neurol. 2015;14(2):81–85.

115. Esposito F, Reischl J, Lehr S, Amling M, Rossbach B, Gossrau G, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. Ann Neurol. 2011;70(6):897–912. doi:10.1002/ana.22510

116. Eyre S, Bowes J, Diogo D, Lee A, Barton A, Martin P, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. Nat Genet. 2012;44(12):1336–1340. doi:10.1038/ng.2462

117. Farh KK, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. Nature. 2015;518(7539):337–343. doi:10.1038/nature13835

118. Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. J Clin Psychiatry. 2009;70 Suppl 5:12–17. doi:10.4088/JCP.8157su1c.03

119. Feinstein A, Pavisian B. Multiple sclerosis and suicide. Mult Scler. 2017;23(7):923–927. doi:10.1177/1352458517702553.

120. Fekih Mrissa N, Mrad M, Klai S, Harrabi I, Bouguila M, Gargouri A, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism but not of C677T with multiple sclerosis in Tunisian patients. Clin Neurol Neurosurg. 2013;115(9):1657–1660. doi:10.1016/j.clineuro.2013.06.004

121. Filippi M, Amato MP, Centonze D, Comi G, Montalban X, Barkhof F, et al. Early use of high-efficacy disease-modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. J Neurol. 2022;269(11):5382–5394. doi:10.1007/s00415-022-11352-x

122. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:43. doi:10.1038/s41572-018-0041-4

123. Filippi M, Brück W, Chard D, Fazekas F, Geurts JJG, Enzinger C, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2019;18(2):198–210. doi:10.1016/S1474-4422(18)30451-4.

124. Filippi M, Preziosa P, Barkhof F, Ciccarelli O, Cossarizza A, De Stefano N, et al. The ageing central nervous system in multiple sclerosis: the imaging perspective. Brain. 2024 Nov 4;147(11):3665–3680. doi:10.1093/brain/awae251.

125. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, Lassmann H, Paul F, Rovira À, et al. Identifying progression in multiple sclerosis: new perspectives. Ann Neurol. 2020;88(3):438–52. doi:10.1002/ana.25808.

126. Fominykh V, Shadrin AA, Jaholkowski PP. Shared genetic loci between Alzheimer's disease and multiple sclerosis: crossroads between neurodegeneration and immune system. Neurobiol Dis. 2023;183:106174. doi:10.1016/j.nbd.2023.106174.

127. Fong CS, Shyu HY, Shieh JC, Fu YP, Chen YC, Liu CY, et al. Association of MTHFR, MTR, and MTRR polymorphisms with Parkinson's disease among ethnic Chinese in Taiwan. Clin Chim Acta. 2011;412(3–4):332–338. doi:10.1016/j.cca.2010.11.004.

128. Fortner DM, Troy RG, Brow DA. A stem/loop in U6 RNA defines a conformational switch required for pre-mRNA splicing. Genes Dev. 1994;8(2):221–233. doi:10.1101/gad.8.2.221

129. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation. J Inherit Metab Dis. 2019;42(4):673–685. doi:10.1002/jimd.12009.

130. Froese DS, Huemer M, Suormala T, Burda P, Coelho D, Guéant JL, et al. Mutation Update and Review of Severe Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency. Hum Mutat. 2016;37(4):427–438. doi:10.1002/humu.22970.

131. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in

methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet. 1995;10(1):111–113. doi:10.1038/ng0595-111

132. Fullwood MJ, Liu MH, Pan YF, Liu J, Xu H, Mohamed YB, et al. An oestrogen-receptor-alpha-bound human chromatin interactome. Nature. 2009;462(7269):58–64. doi:10.1038/nature08497.

133. Galarza-Munoz G, Briggs FB, Evsyukova I, Schott-Lerner G, Kennedy EM, Nyanhete T, et al. Human epistatic interaction controls IL7R splicing and increases multiple sclerosis risk. Cell. 2017;169(1):72–84.e13. doi:10.1016/j.cell.2017.03.049

134. George MF, Briggs FB, Shao X, Gianfrancesco MA, Munger KL, Ascherio A, et al. Multiple sclerosis risk loci and disease severity in 7,125 individuals from 10 studies. Neurol Genet. 2016;2(6):e87. doi:10.1212/NXG.0000000000000087

135. George MF, Briggs FBS, Gianfrancesco MA. More on Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. N Engl J Med. 2020;383(19). doi:10.1056/NEJMc2018011#sa3.

136. Gilio L, Buttari F, Pavone L, Iezzi E, Galifi G, Dolcetti E, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with reduced expression of interleukin-10 and worse prospective disease activity. Biomedicines. 2022;10(9):2058. doi:10.3390/biomedicines10092058

137. Gisatulin M, Dobricic V, Zühlke C, Radic J, Petrovic I, Brkanac Z, et al. Clinical spectrum of the pentanucleotide repeat expansion in the RFC1 gene in ataxia syndromes. Neurology. 2020;95(21):e2912–e2923. doi:10.1212/WNL.0000000000010918

138. Glenn JD, Mowry EM. Emerging concepts on the gut microbiome and multiple sclerosis. J Interferon Cytokine Res. 2016;36(6):347–357. doi:10.1089/jir.2016.0017

139. Gök V, Erdem Ş, Haliloğlu Y, Aksu G, Toprak B, Mutlu M, et al. Immunodeficiency associated with a novel functionally defective variant of

SLC19A1 benefits from folinic acid treatment. Genes Immun. 2023;24(1):12–20. doi:10.1038/s41435-022-00196-1

140. Golde S, Heine J, Pöttgen J, Mantwill M, Lau S, Wingenfeld K, et al. Distinct functional connectivity signatures of impaired social cognition in multiple sclerosis. Front Neurol. 2020;11:507. doi:10.3389/fneur.2020.00507

141. Gomes FC, de Melo-Neto JS, Ferrari MFR, Carlos CP, Goloni-Bertollo EM, Pavarino ÉC. Vitamin D3 increases the Caspase-3 p12, MTHFR, and P-glycoprotein reducing amyloid-β42 in the kidney of a mouse model for Down syndrome. Life Sci. 2019;231:116537. doi:10.1016/j.lfs.2019.116537

142. Goris A, Pauwels I, Gustavsen MW, van Son B, Hilven K, Bos SD, et al. Genetic variants are major determinants of CSF antibody levels in multiple sclerosis. Brain. 2015;138(Pt 3):632–643. doi:10.1093/brain/awu381

143. Goris A, Vandebergh M, McCauley JL, Saarela J, Cotsapas C. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. Lancet Neurol. 2022;21(9):830–842. doi:10.1016/S1474-4422(22)00189-8

144. Gourraud PA, Kockum I, Leslie S, Lill CM, Martinelli-Boneschi F, Oksenberg JR, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. Nat Genet. 2015;47(10):1107–1113. doi:10.1038/ng.3385

145. Gourraud PA, Sdika M, Khankhanian P, Henry RG, Beheshtian A, Matthews PM, et al. A genome-wide association study of brain lesion distribution in multiple sclerosis. Brain. 2013;136(4):1012–1024. doi:10.1093/brain/awt040

146. Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). Mamm Genome. 1998;9(8):652–656. doi:10.1007/s003359900597

147. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AMV, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. Nat Genet. 1994;7(2):195–200. doi:10.1038/ng0694-195

148. Graham EL, Bakkensen JB, Anderson A, Lancki N, Davidson A, Perez Giraldo G, et al. Inflammatory activity after diverse fertility treatments: a multicenter analysis in the modern multiple sclerosis treatment era. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023;10(3):e2010010. doi:10.1212/NXI.0000000002010010

149. Graves JS, Barcellos LF, Simpson S, Logan RW, Hadler J, Shukla M, et al. The multiple sclerosis risk allele within the AHI1 gene is associated with relapses in children and adults. Mult Scler Relat Disord. 2018;19:161–165. doi:10.1016/j.msard.2018.01.007

150. Gregory AP, Dendrou CA, Attfield KE, Evans HG, Das A, Boyle DL, et al. TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. Nature. 2012;488(7412):508–511. doi:10.1038/nature11307

151. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, et al. Interleukin 7 receptor α chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. Nat Genet. 2007;39(9):1083–1091. doi:10.1038/ng2073

152. Grier MD, Zimmermann J, Heilbronner SR. Estimating brain connectivity with diffusion-weighted magnetic resonance imaging: promise and peril. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2020;5(9):846–854. doi:10.1016/j.bpsc.2020.05.012

153. Guo SW. The epigenetics of endometriosis. In: Tollefsbol TO, editor. Epigenetics in human disease. Academic Press; 2012. p. 443–469.

154. Guo X, Zhao Z. Vascular inflammation in the central nervous system. Neural Regen Res. 2022;17(8):1728–1730. doi:10.4103/1673-5374.341493

155. Haghighi S, Andersen O, Nilsson S, Rydberg L, Wahlstrom J. A linkage study in two families with multiple sclerosis and healthy members with oligoclonal CSF immunopathy. Mult Scler. 2006;12(6):723–730. doi:10.1177/1352458506070776

156. Hah N, Danko CG, Core L, Waterfall JJ, Siepel A, Lis JT, et al. A rapid, extensive, and transient transcriptional response to estrogen signaling in breast cancer cells. Cell. 2011;145(4):622–634. doi:10.1016/j.cell.2011.04.017

157. Håkansson I, Johansson L, Dahle C, Vrethem M, Ernerudh J. Fatigue scores correlate with other self-assessment data, but not with clinical and biomarker parameters, in CIS and RRMS. Mult Scler Relat Disord. 2019;36:101424. doi:10.1016/j.msard.2019.101424

158. Hashiguchi K, Matsumoto Y, Yasui A. Recruitment of DNA repair synthesis machinery to sites of DNA damage/repair in living human cells. Nucleic Acids Res. 2007;35(9):2913–2923. doi:10.1093/nar/gkm133

159. Hassan A, Gormley K, O'Sullivan M, McQuillan R, Morrison K, Muir KW, et al. Endothelial nitric oxide gene haplotypes and risk of cerebral small-vessel disease. Stroke. 2004;35(3):654–659. doi:10.1161/01.STR.0000110970.94985.2c

160. Hassan TA, Elkholy SF, Mahmoud BE, ElSherbiny M. Multiple sclerosis and depressive manifestations: can diffusion tensor MR imaging help in the detection of microstructural white matter changes? Egypt J Radiol Nucl Med. 2019;50(1):1–9. doi:10.1186/s43055-019-0045-4

161. Hassanpour M, Hajihassani F, Hiradfar A, Aghamohammadzadeh N, Rahbarghazi R, Safaie N, et al. Real-state of autophagy signaling pathway in neurodegenerative disease; focus on multiple sclerosis. J Inflamm (Lond). 2020;17(1):6. doi:10.1186/s12950-020-00237-7

162. Hawkes CH, Macgregor AJ. Twin studies and the heritability of MS: A conclusion. Mult Scler. 2009;15(5):661–667. doi:10.1177/1352458509105715

163. Heiser K. Depression and fatigue are primary factors that influence overall quality of life in people with multiple sclerosis [M.S. thesis]. New York: State University of New York at Buffalo; 2023.

164. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, Mühlau M, Henningsen P, Hemmer B, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: how neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. Mult Scler J. 2022;28(7):1020–1027. doi:10.1177/13524585211021785

165. Hildebrandt H, Eling P. Comments on energy conservation treatments for MS-related fatigue and a new proposal. J Neurol Sci. 2024;461:123040. doi:10.1016/j.jns.2024.123040

166. Hoch NC, Hanzlikova H, Rulten SL, Gittens W, Álvarez-Quilón A, Garaycoechea JI, et al. XRCC1 mutation is associated with PARP1 hyperactivation and cerebellar ataxia. Nature. 2017;541(7635):87–91. doi:10.1038/nature20791

167. Høgestøl EA, Nygaard GO, Alnæs D, Beyer MK, Westlye LT, Harbo HF. Symptoms of fatigue and depression is reflected in altered default mode network connectivity in multiple sclerosis. PLoS One. 2019;14(4):e0210375. doi:10.1371/journal.pone.0210375

168. Hsieh MH, Nfor ON, Ho CC, Hsu SY, Lee CT, Jan CF, et al. Association between MTHFR rs17367504 polymorphism and major depressive disorder in Taiwan: evidence for effect modification by exercise habits. Front Psychiatry. 2022;13:821448. doi:10.3389/fpsyt.2022.821448

169. Hsu PY, Hsu HK, Singer GAC, Yan PS, Rodriguez BAT, Liu JC, et al. Estrogen-mediated epigenetic repression of large chromosomal regions through DNA looping. Genome Res. 2010;20(6):733–744. doi:10.1101/gr.104686.109

170. Hu X, Kim H, Stahl E, Plenge R, Daly M, Raychaudhuri S. Integrating autoimmune risk loci with gene-expression data identifies specific pathogenic immune cell subsets. Am J Hum Genet. 2011;89(4):496–506. doi:10.1016/j.ajhg.2011.09.008

171. Huynh JL, Casaccia P. Defining the chromatin landscape in demyelinating disorders. Neurobiol Dis. 2010;39(1):47–52. doi:10.1016/j.nbd.2010.02.004

172. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): towards a definition of the phenotype. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2020;2020:1352458520925369. doi.org/10.1177/1352458520925369

173. Iancheva D, Trenova A, Mantarovau S, Terziyski K. Functional Magnetic Resonance Imaging Correlations Between Fatigue and Cognitive Performance

in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Front Psychiatry. 2019;10. doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00754. PMID: 31749716

174. Ili D, Tsuchihashi A, Nomura T, Hirsmatsu M. Involvement of GAT2/BGT-1 in the preventive effects of betaine on cognitive impairment and brain oxidative stress in amyloid β peptide-injected mice. Eur J Pharmacol. 2019;842:57–63. doi:10.1016/j.ejphar.2019.01.043

175. Imani D, Razi B, Motallebnezhad M, Rezaei R. Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): an updated meta-analysis. BMC Neurol. 2019;19:339. doi.org/10.1186/s12883-019-1577-y

176. Ineichen BV, Keskitalo S, Farkas M, Bain N. Genetic variants of homocysteine metabolism and multiple sclerosis: a case-control study. Neurosci Lett. 2014;562:75-78. doi.org/10.1016/j.neulet.2014.01.008

177. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. Nature. 2005;437:1299–1320. doi:10.1038/nature04226

178. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genome-wide association study of severity in multiple sclerosis. Genes Immun. 2011;12:615–625. doi:10.1038/gene.2011.38

179. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Low frequency and rare coding variation contributes to multiple sclerosis risk. bioRxiv. 2018. doi:10.1101/459957

180. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. Science. 2019;365:eaav7188. doi:10.1126/science.aav7188

181. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. NR1H3 p.Arg415Gln is not associated to multiple sclerosis risk. Neuron. 2016;92:333–335. doi:10.1016/j.neuron.2016.09.018

182. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). The multiple sclerosis genomic map: role of peripheral immune cells and resident microglia in susceptibility. bioRxiv. 2017. doi:10.1101/142933

183. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kemppinen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. Nat Genet. 2013;45:1353–1360. doi:10.1038/ng.2770

184. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Esposito F, Reischl J, Lehr S. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. Ann Neurol. 2011;70:897–912. doi:10.1002/ana.22555

185. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med. 2007;357:851–862. doi:10.1056/NEJMoa073493

186. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Lill CM, Schjeide BM, Graetz C, Ban M, Alcina A, Ortiz MA, et al. MANBA, CXCR5, SOX8, RPS6KB1 and ZBTB46 are genetic risk loci for multiple sclerosis. Brain. 2013;136:1778–1782. doi:10.1093/brain/awt096

187. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, MultipleMS Consortium. Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis. Nature. 2023;619:323–331. doi:10.1038/s41586-023-06444-5

188. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 2011;476:214–219. doi:10.1038/nature10251

189. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. Nat Genet. 2001;29:306–309. doi:10.1038/ng749

190. Ioannidis JP. Therapeutic interventions increasing seizure risk in multiple sclerosis: resolving discordant meta-analyses. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024;95:594. doi:10.1136/jnnp-2023-333015

191. Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, Diaz-Arrastia R. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. Neurology. 2005;65:1402–1408. doi.org/10.1212/01.wnl.0000183063.99107.5c

192. Isobe N, Gourraud PA, Harbo HF, Caillier SJ, Santaniello A, Khankhanian P, et al. Genetic risk variants in African Americans with multiple sclerosis. Neurology. 2013;81:219–227. doi:10.1212/WNL.0b013e31829e1b6f

193. Isobe N, Keshavan A, Gourraud PA. Association of HLA genetic risk burden with disease phenotypes in multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2016;73:795–802. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0793

194. Isobe N, Madireddy L, Khankhanian P. An ImmunoChip study of multiple sclerosis risk in African Americans. Brain. 2015;138:1518–1530. doi:10.1093/brain/awv075

195. Jaeger S, Paul F, Scheel M, Brandt A, Heine J, Pach D, et al. Multiple sclerosis-related fatigue: Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. Mult Scler. 2019;25(4):554–64. Epub 20180221. doi.org/10.1177/1352458518758911. PMID: 29464981.

196. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 24;9(9):CD008422. doi: 10.1002/14651858.CD008422.pub3. PMID: 30246874; PMCID: PMC6513642.

197. Jakkula E, Leppa V, Sulonen AM, Varilo T, Kallio S, Kemppinen A, et al. Genome-wide association study in a high-risk isolate for multiple sclerosis reveals associated variants in STAT3 gene. Am J Hum Genet. 2010;86:285–291. doi:10.1016/j.ajhg.2009.12.014

198. Jakubowski H. Homocysteine modification in protein structure/function and human disease. Physiol Rev. 2019;99:555–604. doi.org/10.1152/physrev.00003.2018.

199. Jan-Ake G, Anders S, Margaret W. Update on ERbeta. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019;191:105312. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105312

200. Javadian A, Salehi E, Bidad K, Sahraian MA, Izad M. Effect of estrogen on Th1, Th2 and Th17 cytokines production by proteolipid protein and PHA activated peripheral blood mononuclear cells isolated from multiple sclerosis patients. Arch Med Res. 2014;45:177–182. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.01.002.

201. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J. Memory B cells activate brain-homing, autoreactive CD4(+) T cells in multiple sclerosis. Cell. 2018;175(85–100):e123.

202. Jennifer HY, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2022;13. doi.org/10.3389/fneur.2022.824926.

203. Jensen CJ, Stankovich J, Van der Walt A, Bahlo M, Taylor BV, van der Mei IA, et al. Multiple sclerosis susceptibility-associated SNPs do not influence disease severity measures in a cohort of Australian MS patients. PLoS ONE. 2010;5:e10003. doi:10.1371/journal.pone.0010003

204. Jia X, Han B, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Concannon PJ, Rich SS, et al. Imputing amino acid polymorphisms in human leukocyte antigens. PLoS ONE. 2013;8:e64683. doi:10.1371/journal.pone.0064683

205. Jin B, Robertson KD. DNA methyltransferases, DNA damage repair, and cancer. Adv Exp Med Biol. 2013;754:3–29. doi:10.1007/978-1-4419-9967-2_1.

206. Johnson BA, Wang J, Taylor EM, Caillier SJ, Herbert J, Khan OA, et al. Multiple sclerosis susceptibility alleles in African Americans. Genes Immun. 2010;11:343–350. doi:10.1038/gene.2010.22

207. Jokubaitis VG, Campagna MP, Ibrahim O. Not all roads lead to the immune system: the genetic basis of multiple sclerosis severity. Brain. 2023;146:2316–2331. doi:10.1093/brain/awad205

208. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012;491:119–124. doi:10.1038/nature11582

209. Jussi OT Sipilä. Nordic clues for uncovering the aetiology of Multiple Sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2021;50:102804. doi.org/10.1016/j.msard.2021.102804.

210. Jussi OT Sipilä. Should we rethink neurodegeneration? Explor Neurosci. 2022;2:75–82. doi.org/10.37349/en.2022.00006.

211. Juutinen L, Ahinko K, Tinkanen H, Rosti-Otajärvi E, Sumelahti ML. Menopausal symptoms and hormone therapy in women with multiple sclerosis: a baseline-controlled study. Mult Scler Relat Disord. 2022;67:104098. doi.org/10.1016/j.msard.2022.104098.

212. Kabachna IV, Kabachnyy VI. Multiple sclerosis: epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis, treatment. Psychiatry Neurol Med Psychol. 2024;11(3(25)):274-284. doi.org/10.26565/2312-5675-2024-25-05

213. Kadali S, Radhika A, Kanaka Durga Devi YR. High penetrance and phenotypic landscape of methylenetetrahydrofolate reductase c.665 C>T polymorphism in the absence of folate fortification. Clin Nutr ESPEN. 2025;65:126-133. doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.11.027

214. Kalincik T, Guttmann CR, Krasensky J. Multiple sclerosis susceptibility loci do not alter clinical and MRI outcomes in clinically isolated syndrome. Genes Immun. 2013;14:244–248. doi:10.1038/gene.2013.12

215. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. Am J Hum Genet. 1991;48:536–545. doi:10.1086/235202

216. Kararizou E, Paraskevas G, Triantafyllou N. Plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis in the Greek population. J Chin Med Assoc. 2013;76(11):611-614. doi.org/10.1016/j.jcma.2013.07.002

217. Katkam SK, Indumathi B, Tasneem FSD, Rajasekhar L, Kutala VK. Impact of eNOS 27-bp VNTR (4b/a) gene polymorphism with the risk of Systemic Lupus Erythematosus in south Indian subjects. Gene. 2018;658:105-112. doi:10.1016/j.gene.2018.03.021

218. Kępczyńska K, Zajda M, Lewandowski Z. Bone metabolism and vitamin D status in patients with multiple sclerosis. Neurol Neurochir Pol. 2016;50(4):251-257. doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.04.010

219. Kever A, Buyukturkoglu K, Levin SN, Riley CS, De Jager P, Leavitt VM. Associations of social network structure with cognition and amygdala volume in multiple sclerosis: An exploratory investigation. Mult Scler J. 2022;28(2):228–236. doi.org/10.1177/13524585211018349. PMID: 34037495

220. Khalighi K, Cheng G, Mirabbasi S, Khalighi B, Wu Y, Fan W. Opposite impact of Methylene tetrahydrofolate reductase C677T and Methylene tetrahydrofolate reductase A1298C gene polymorphisms on systemic inflammation. J Clin Lab Anal. 2018;32:e22401. doi:10.1002/jcla.22401

221. Khan D, Ansar Ahmed S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2016;6:635. doi:10.3389/fimmu.2015.00635

222. Khan Z, Gupta GD, Mehan S. Cellular and molecular evidence of multiple sclerosis diagnosis and treatment challenges. J Clin Med. 2023;12(13):4274. doi.org/10.3390/jcm12134274

223. Khankhanian P, Matsushita T, Madireddy L, Lizee A, Din L, More JM, et al. Genetic contribution to multiple sclerosis risk among Ashkenazi Jews. BMC Med Genet. 2015;16:55. doi:10.1186/s12881-015-0207-5

224. Khurana V, de Gusmao CM, Glover M, Helgager J. Case 20-2021: a 69-year-old man with ataxia. N Engl J Med. 2021;385(2):165–175. doi:10.1056/NEJMcpc2033536

225. Kim JK, Mastronardi FG, Wood DD. Multiple sclerosis: an important role for post-translational modifications of myelin basic protein in pathogenesis. Mol Cell Proteomics. 2003;2(7):453–462. doi:10.1074/mcp.M300043-MCP200

226. Kleinewietfeld M, Hafler DA. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity. Semin Immunol. 2013;25:305–312. doi:10.1016/j.smim.2013.10.009

227. Klemann C, Visser JE, Van Den Bosch L, Martens G. Integrated molecular landscape of amyotrophic lateral sclerosis provides insights into disease etiology. Brain Pathol. 2018;28:203-211. doi:10.1111/bpa.12485

228. Klotz L, Farkas M, Bain N, Keskitalo S. The variant methylenetetrahydrofolate reductase c.1298A>C (p.E429A) is associated with multiple sclerosis in a German case-control study. Neurosci Lett. 2010;468:183-185. doi:10.1016/j.neulet.2009.10.057

229. Kocer B, Engur S, Ak F, Yilmaz M. Serum vitamin B12, folate, and homocysteine levels and their association with clinical and electrophysiological parameters in multiple sclerosis. J Clin Neurosci. 2009;16:399-403. doi:10.1016/j.jocn.2008.05.015

230. Kopchak OO, Odintsova TA. Cognitive impairment and depression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis depending on age and neuroimaging findings. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2021;57(1):119. doi.org/10.1186/s41983-021-00376-3. PMID:34511865

231. Kopp TI, Lidegaard Ø, Magyari M. Hormone therapy and disease activity in Danish women with multiple sclerosis: a population-based cohort study. Eur J Neurol. 2022;29(6):1753–1762. doi.org/10.1111/ene.15299

232. Kothari V, Leelavathi L, Jayaraman S. Association of Nutritional Status and Vitamin B12 Levels among Smokers and Non-Smokers. J Pioneering Med Sci. 2024;13(7):135-140. doi.org/10.47310/jpms2024130721

233. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. Cell Immunol. 2015;294:63–69. doi:10.1016/j.cellimm.2015.01.018

234. Krieger SC, Antoine A, Sumowski JF. EDSS 0 is not normal: Multiple sclerosis disease burden below the clinical threshold. Mult Scler J. 2022;28(14):2299–2303. doi:10.1177/13524585221108297

235. Kruman II, Culmsee C, Chan SL. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. J Neurosci. 2000;20:6920–6926. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-18-06920.2000

236. Krysko KM, Graves JS, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Rutatangwa A. US network of Pediatric MS centers. Real-world effectiveness of initial disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis. Ann Neurol. 2020;88:42-55. doi.org/10.1002/ana.25737

237. Kudo K, Hori K, Asamitsu S, Maeda K, Aida Y, Hokimoto M, et al. Structural polymorphism of the nucleic acids in pentanucleotide repeats associated with the neurological disorder CANVAS. J Biol Chem. 2024;300(4):107138. doi:10.1016/j.jbc.2024.107138. Epub 2024 Mar 5. PMID:38447794

238. Kühnlein P, Jung H, Farkas M, Keskitalo S. The thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase is a possible risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2011;12:136-139. doi:10.3109/17482968.2010.536985

239. Kular L, Liu Y, Ruhrmann S. DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis. Nat Commun. 2018;9:2397. doi:10.1038/s41467-018-04732-5

240. Kurniawan H, Kobayashi T, Brenner D. The emerging role of one-carbon metabolism in T cells. Curr Opin Biotechnol. 2021;68:193–201. doi:10.1016/j.copbio.2020.12.001

241. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444. doi:10.1212/wnl.33.11.1444

242. Laaksonen H, Guerreiro-Cacais AO, Adzemovic MZ. The multiple sclerosis risk gene IL22RA2 contributes to a more severe murine autoimmune neuroinflammation. Genes Immun. 2014;15:457–465. doi:10.1038/gene.2014.30

243. Lazzarotto A, Margoni M, Franciotta S, Zywicki S, Riccardi A, Poggiali D, et al. Selective Cerebellar Atrophy Associates with Depression and Fatigue in the Early Phases of Relapse-Onset Multiple Sclerosis. Cerebellum. 2020;19(2):192–200. doi.org/10.1007/s12311-019-01096-4. PMID: 31898280.

244. Le Dily F, Beato M. Signaling by Steroid Hormones in the 3D Nuclear Space. Int J Mol Sci. 2018;19. doi:10.3390/ijms19020306.

245. Leclerc D, Christensen KE, Cauvi O, Yang E, Fournelle F, Bahous RH, et al. Mild Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency Alters Inflammatory and Lipid Pathways in Liver. Mol Nutr Food Res. 2019;63:e1801001. doi:10.1002/mnfr.201801001

246. Leclerc D, Christensen KE, Reagan AM, Keser V, Luan Y, Malysheva OV, et al. Folate deficiency and/or the genetic variant Mthfr677C>T can drive hepatic fibrosis or steatosis in mice, in a sex-specific manner. Mol Nutr Food Res. 2024;68:2300355. doi:10.1002/mnfr.202300355.

247. Leclerc D, Sibani S, Rozen R. Molecular Biology of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Overview of Mutations/Polymorphisms. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6561/; p. 312.

248. Lever M, Slow S. The clinical significance of betaine, an osmolyte with a key role in methyl group metabolism. Clin Biochem. 2010;43(9):732–744. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.03.009

249. Li X, Liang Y, LeBlanc M, Benner C, Zheng Y. Function of a Foxp3 cis-element in protecting regulatory T cell identity. Cell. 2014;158:734–748. doi:10.1016/j.cell.2014.07.030

250. Li X, Yuan J, Han J, Hu W. Serum levels of homocysteine, Vitamin B12 and folate in patients with multiple sclerosis: an updated meta-analysis. Int J Med Sci. 2020;17:751-761. doi.org/10.7150/ijms.42058

251. Li Z, Li W, Zhou D. Alleviating Oxidative Damage-Induced Telomere Attrition: a Potential Mechanism for Inhibition by Folic Acid of Apoptosis in Neural Stem Cells. Mol Neurobiol. 2022;59(1):590–602. doi:10.1007/s12035-021-02708-3

252. Lin AHY, Li RWS, Ho EYW, Leung GPH, Leung SWS, Vanhoutte PM, et al. Differential Ligand Binding Affinities of Human Estrogen Receptor-α Isoforms. PLoS One. 2013;8:e63199. doi:10.1371/journal.pone.0063199

253. Lin R, Taylor BV, Simpson S Jr. Association between multiple sclerosis risk-associated SNPs and relapse and disability–a prospective cohort study. Mult Scler. 2014;20:313–321. doi:10.1177/1352458513503442

254. Lin R, Taylor BV, Simpson S Jr. Novel modulating effects of PKC family genes on the relationship between serum vitamin D and relapse in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:399–404. doi:10.1136/jnnp-2013-305260

255. Lincoln MR, Ramagopalan SV, Chao MJ, Herrera BM, Deluca GC, Orton SM, et al. Epistasis among HLA-DRB1, HLA-DQA1, and HLA-DQB1 loci determines multiple sclerosis susceptibility. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:7542–7547. doi:10.1073/pnas.0902114106

256. Lipp M, Pasternak A, Ward K. Impact of the MTHFR C677T genetic variant on depression. Curr Psychiatry. 2020;19(10):41–48.

257. Lipponen J, Helisalmi S, Raivo J. Molecular epidemiology of hereditary ataxia in Finland. BMC Neurol. 2021;21(1):382. doi:10.1186/s12883-021-02429-4

258. Lipton SA, Kim WK, Choi YB. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94:5923–5928. doi:10.1073/pnas.94.11.5923

259. Liu J, Magri L, Zhang F, Marsh NO, Albrecht S, Hyunh JL, et al. Chromatin landscape defined by repressive histone methylation during oligodendrocyte development. J Neurosci. 2015;35(1):352–365. doi:10.1523/JNEUROSCI.2606-14.2015

260. Liu JZ, Almarri MA, Gaffney DJ, Mells GF, Jostins L, Cordell HJ, et al. Dense fine-mapping study identifies new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. Nat Genet. 2012;44:1137–1141. doi:10.1038/ng.2360

261. Liu Y, Mladinov D, Pietrusz JL, Usa K, Liang M. Glucocorticoid response elements and 11 beta hydroxysteroid dehydrogenases in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. Cardiovasc Res. 2009;81(1):140-147. doi.org/10.1093/cvr/cvn231

262. Liwinski T, Lang UE. Folate and its significance in depressive disorders and suicidality: a comprehensive narrative review. Nutrients. 2023;15(17):3859. doi:10.3390/nu15173859

263. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2014;83:278–286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560

264. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. Cell. 2022;185(16):2853-2878. doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.010

265. Luteijn RD, Zaver SA, Gowen BG. SLC19A1 transports immunoreactive cyclic dinucleotides. Nature. 2019;573(7774):434–438. Erratum in: Nature. 2020;579(7800):E12. doi:10.1038/s41586-019-1534-5.

266. Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease. Nutrients. 2020;12:2867. doi:10.3390/nu12092867

267. Ma J, Stampfer MJ, Christensen B, Giovannucci E. A polymorphism of the methionine synthase gene: association with plasma folate, vitamin B12, homocyst(e)ine, and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999;8:825-829. doi:10.1158/1055-9965.EPI-99-0082. PMID:10498402.

268. Maeda M, Fujio Y, Azuma J. MTHFR gene polymorphism and diabetic retinopathy. Curr Diabetes Rev. 2006;2:467-476. doi:10.2174/1573399810602040467.

269. Maedeh E, Nematbakhsh N, Dastmalchi N, Teimourian S, Safaralizadeh R. An Updated Review of Epigenetic-Related Mechanisms and their Contribution to Multiple Sclerosis Disease. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2023;22(3):381-393. doi:10.2174/1871527321666220119104649.

270. Magliozzi R, Howell OW, Durrenberger P, Aricò E, James R, Cruciani C, et al. Meningeal inflammation changes the balance of TNF signalling in cortical grey matter in multiple sclerosis. J Neuroinflammation. 2019;16:259. doi:10.1186/s12974-019-1650-x.

271. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in multiple sclerosis. Front Neurol. 2020;11:851. doi:10.3389/fneur.2020.00851.

272. Mahmuda NA, Yokoyama S, Huang JJ, Liu L. A study of single nucleotide polymorphisms of the SLC19A1/RFC1 gene in subjects with autism spectrum disorder. Int J Mol Sci. 2016;17:772. doi:10.3390/ijms17050772.

273. Maier LM, Anderson DE, Severson CA, Baecher-Allan C, Healy B, Liu DV, et al. Soluble IL-2RA levels in multiple sclerosis subjects and the effect of soluble IL-2RA on immune responses. J Immunol. 2009;182:1541–1547. doi:10.4049/jimmunol.182.3.1541.

274. Malik I, Kelley CP, Wang ET, Todd PK. Molecular mechanisms underlying nucleotide repeat expansion disorders. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021;22(9):589–607. doi:10.1038/s41580-021-00371-1.

275. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(6):642-651. doi:10.1136/jnnp-2018-320050.

276. Mansilla MJ, Presas-Rodríguez S, Teniente-Serra A. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy. Cell Mol Immunol. 2021;18:1353-1374. doi:10.1038/s41423-020-00618-z.

277. Marchini J, Howie B. Genotype imputation for genome-wide association studies. Nat Rev Genet. 2010;11:499-511. doi:10.1038/nrg2796.

278. Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. Transl Psychiatry. 2023;13(1):264. doi:10.1038/s41398-023-02555-7.

279. Maria G, Charalampos S, Artemiadis A, Pons R, Mastroyianni S, Vartzelis G, et al. HLA-DRB1 allele impact on pediatric multiple sclerosis in a Hellenic

cohort. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2020;6(1):2055217320908046. doi:10.1177/2055217320908046.

280. Markan S, Sachdeva M, Sehrawat BS. MTHFR 677 CT/MTHFR 1298 CC genotypes are associated with increased risk of hypertension in Indians. Mol Cell Biochem. 2007;302:125-131. doi:10.1007/s11010-007-9434-9.

281. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis. Mult Scler J. 2015;21:263-281. doi:10.1177/1352458514564491.

282. Marrie RA, Fakolade A, Linton J, et al. Characterizing the diversity of the multiple sclerosis population in Canada: a scoping review. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2025;11(1). doi:10.1177/20552173251321814.

283. Marrie RA, Fisk JD, Fitzgerald K, Kowalec K, Maxwell C, Rotstein D, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. Front Immunol. 2023;14:1197195. doi:10.3389/fimmu.2023.1197195

284. Marrie RA, Patten SB, Berrigan LI, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Diagnoses of depression and anxiety versus current symptoms and quality of life in multiple sclerosis. Int J MS Care. 2018;20:76–84. doi:10.7224/1537-2073.2016-063.

285. Marrosu MG, Murru MR, Costa G, Murru R, Muntoni F, Cucca F. DRB1-DQA1-DQB1 loci and multiple sclerosis predisposition in the Sardinian population. Hum Mol Genet. 1998;7:1235–1237. doi:10.1093/hmg/7.7.1235.

286. Martinelli-Boneschi F, Esposito F, Brambilla P, Lindstrom E, Lavorgna G, Stankovich J, et al. A genome-wide association study in progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2012;18:1384–1394. doi:10.1177/1352458512438698.

287. Martino M, Magioncalda P, El Mendili MM, Droby A, Paduri S, Schiavi S, et al. Depression is associated with disconnection of neurotransmitter-related nuclei in multiple sclerosis. Mult Scler J. 2020;27(7):1102-1111. doi:10.1177/1352458520948214.

288. Mashayekhi F, Hadipour E, Shabani S. Folate receptor alpha autoantibodies in the serum of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Clin Neurol Neurosurg. 2024;237:108161. doi:10.1016/j.clineuro.2024.108161.

289. Masuccio FG, Gamberini G, Calabrese M, Solaro C. Imaging and depression in multiple sclerosis: a historical perspective. Neurol Sci. 2021;42(3):835-845. doi:10.1007/s10072-020-04951-z.

290. Matesanz F, Gonzalez-Perez A, Lucas M, Sanna S, Gayan J, Urcelay E, et al. Genome-wide association study of multiple sclerosis confirms a novel locus at 5p13.1. PLoS One. 2012;7:e36140. doi:10.1371/journal.pone.0036140.

291. Matherly LH, Hou Z. Folate transporter offers clues for anticancer drugs. Nature. 2022;612(7938):39-41. doi:10.1038/d41586-022-02086-0.

292. Matsushita T, Madireddy L, Sprenger T, Khankhanian P, Magon S, Naegelin Y, et al. Genetic associations with brain cortical thickness in multiple sclerosis. Genes Brain Behav. 2015;14:217-227. doi:10.1111/gbb.12151.

293. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, Thurman RE, Haugen E, Wang H, et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. Science. 2012;337:1190-1195. doi:10.1126/science.1222794.

294. Mayes MD, Bossini-Castillo L, Gorlova O, Martin JE, Zhou X, Chen WV, et al. Immunochip analysis identifies multiple susceptibility loci for systemic sclerosis. Am J Hum Genet. 2014;94:47-61. doi:10.1016/j.ajhg.2013.12.022.

295. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. JAMA. 2021;325:765-779. doi:10.1001/jama.2020.26858.

296. McKinnon PJ, Caldecott KW. DNA strand break repair and human genetic disease. Annu Rev Genom Hum Genet. 2007;8:37-55. doi:10.1146/annurev.genom.7.080505.115648.

297. McKinnon PJ. Maintaining genome stability in the nervous system. Nat Neurosci. 2013;16(11):1523-1529. doi:10.1038/nn.3547.

298. Meijboom R, Thrippleton MJ, Bastin ME, Kampaite A, White N. Longitudinal microstructural MRI markers of demyelination and neurodegeneration in early relapsing-remitting multiple sclerosis: Magnetisation transfer, water diffusion and g-ratio. Neuroimage Clin. 2022;36:103228. doi:10.1016/j.nicl.2022.103228.

299. Meng X. Association between MTHFR (677C>T and 1298A>C) polymorphisms and psychiatric disorder: A meta-analysis. PLoS One. 2022;17(7):e0271170. doi:10.1371/journal.pone.0271170.

300. Meyer-Arndt L, Kuchling J, Brasanac J, Hermann A, Asseyer S, Bellmann-Strobl J, et al. Prefrontal amygdala emotion regulation and depression in multiple sclerosis. Brain Commun. 2022;4(3). doi:10.1093/braincomms/fcac152.

301. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2005;233:93-97. doi:10.1016/j.jns.2005.03.009.

302. Milovanović A, Dragaševic-Mišković N, Thomsen M, Borsche M, Hinrichs F, Westenberger A, et al. RFC1 and FGF14 Repeat Expansions in Serbian Patients with Cerebellar Ataxia. Mov Disord Clin Pract. 2024;11(6):626-633. doi:10.1002/mdc3.14020.

303. Miner AE, Graves JS. What telomeres teach us about MS. Mult Scler Relat Disord. 2021;54:103084. doi:10.1016/j.msard.2021.103084.

304. Miner AE, Yang JH, Kinkel RP, Graves JS. The NHANES Biological Age Index demonstrates accelerated aging in MS patients. Mult Scler Relat Disord. 2023;77:104859. doi:10.1016/j.msard.2023.104859.

305. Minikel EV, MacArthur DG. Publicly available data provide evidence against NR1H3 R415Q causing multiple sclerosis. Neuron. 2016;92:336-338.

306. Misrielal C, Mauthe M, Reggiori F, Eggen BJL. Autophagy in multiple sclerosis: two sides of the same coin. Front Cell Neurosci. 2020;14:603710. doi:10.3389/fncel.2020.603710.

307. Mititelu RR, Albu CV, Bacanoiu MV, Padureanu V, Padureanu R. Homocysteine as a predictor tool in multiple sclerosis. Discoveries (Craiova). 2021;9:e135. doi:10.15190/d.2021.14.

308. Modin H, Masterman T, Thorlacius T, Stefansson M, Jonasdottir A, Stefansson K, et al. Genome-wide linkage screen of a consanguineous multiple sclerosis kinship. Mult Scler. 2003;9:128-134. doi:10.1191/1352458503ms896oa.

309. Moghaddasi M, Mamarabadi M, Mohebi N, Razjouyan H, Aghaei M. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with Multiple Sclerosis: a case control study. Clin Neurol Neurosurg. 2013;115(9):1802-1805. doi:10.1016/j.clineuro.2013.05.007.

310. Mohaghegh F, Moghaddasi M, Eslami M, Dadfar M, Lester D. Disability and its association with psychological factors in multiple sclerosis patients. Mult Scler Relat Disord. 2021;49:102733. doi:10.1016/j.msard.2020.102733.

311. Mohammadi A, Azarnezhad A, Khanbabaei H, Izadpanah E, Abdollahzadeh R, Barreto GE, et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Steroids. 2020;158:108615. doi:10.1016/j.steroids.2020.108615.

312. Mohammed EMA. Understanding Multiple Sclerosis Pathophysiology and Current Disease-Modifying Therapies: A Review of Unaddressed Aspects. Front Biosci (Landmark Ed). 2024;29(11):386. doi:10.31083/j.fbl2911386.

313. Moon D. MTHFR: How to check your genetic data for C677T and A1298C. 2021. doi:10.5281/zenodo.4913151.

314. Moon HW, Kim TY, Oh BR, Min HC, Cho HI, Lee JH, et al. MTHFR 677CC/1298CC genotypes are highly associated with chronic myelogenous leukemia: a case-control study in Korea. Blood. 2007;110(11):4533. doi:10.1182/blood.V110.11.4533.4533.

315. Moosavi E, Rafiei A, Yazdani Y, Eslami M, Saeedi M. Association of serum levels and receptor genes BsmI, TaqI and FokI polymorphisms of vitamin

D with the severity of multiple sclerosis. J Clin Neurosci. 2021;84:75-81. doi:10.1016/j.jocn.2020.12.008.

316. Morris MS. Folate, homocysteine, and neurological function. Nutr Clin Care. 2002;5:124-132. doi:10.1046/j.15235408.2002.t01-1-00006.x.

317. Mortezanejad M, Ehsani F, Masoudian N, Zoghi M, Jaberzadeh S. Comparing the effects of multi-session anodal trans-cranial direct current stimulation of primary motor and dorsolateral prefrontal cortices on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. Clin Rehabil. 2020;34(8):1103-1111. doi:10.1177/0269215520921506.

318. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, et al. Interactions of HLA class II modulate genetic risk for multiple sclerosis. Nat Genet. 2015;47:1107–1113. doi:10.1038/ng.3395.

319. Mowry EM, Carey RF, Blasco MR. Association of multiple sclerosis susceptibility variants and early attack location in the CNS. PLoS One. 2013;8:e75565. doi:10.1371/journal.pone.0075565.

320. Moyon S, Casaccia P. DNA methylation in oligodendroglial cells during developmental myelination and in disease. Neurogenesis. 2017;4(1):e1270381. doi:10.1080/23262133.2016.1270381.

321. Moyon S, Ma D, Huynh JL, Coutts DJC, Zhao C, Casaccia P, et al. Efficient remyelination requires DNA methylation. eNeuro. 2017;4(2):1-12. doi:10.1523/ENEURO.0336-16.2017.

322. Mrissa FN, Mrad M, Klai S, Sayeh A. Association of methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism but not of C677T with multiple sclerosis in Tunisian patients. Clin Neurol Neurosurg. 2013;115:1657-1660. doi:10.1016/j.clineuro.2013.02.025.

323. Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. Biochem Biophys Res Commun. 1972;46:905-912. doi:10.1016/S0006-291X(72)80227-4.

324. Murphy HM, Fetter CM, Snow NJ, Chaves AR, Downer MB, Ploughman M. Lower corticospinal excitability and greater fatigue among people with multiple sclerosis experiencing pain. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2023;9(1). doi:10.1177/20552173221143398.

325. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MA, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(8):697-708. doi:10.1136/jnnp-2016-315367.

326. Naghibalhossaini F, Ehyakonandeh H, Nikseresht A, Kamali E. Association between MTHFR genetic variants and multiple sclerosis in a southern Iranian population. Int J Mol Cell Med. 2015;4:87-93. doi:10.22088/ijmcm.4.2.87.

327. Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. Gene. 2014;533:11-20. doi:10.1016/j.gene.2013.09.063

328. Nehrych O, Pyrohova VI, Portnoy J, Stimmel M, Foley F, Nehrych TI. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19: validation and adaptation for Ukrainian population. Int Neurol J. 2019;19-25. doi:10.22141/2224-0713.5.107.2019.176702

329. Nehrych OI, Nehrych TI. Quality of life in female patients with multiple sclerosis: the impact of sexual dysfunction. Eur Gynecol Obstet. 2022;2(3):185–188. doi:10.46405/eurogynecolobstet.v2i3.222.

330. Nevmerzhytska NM, Orzheshkovskyi VV, Dzevulska IV. Mechanisms of toxic effects of homocysteine on the nervous system. Neurophysiol. 2019;51:379–387. doi:10.15407/neurophysiolog2019.04.379.

331. Newman AC, Maddocks ODK. One-carbon metabolism in cancer. Br J Cancer. 2017;116:1499-1504. doi:10.1038/bjc.2017.118

332. Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS IL-1β, IL-6, TNF-α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2018;8:12050. doi:10.1038/s41598-018-30487-6

333. Nischwitz S, Cepok S, Kroner A, Wolf C, Knop M, Muller-Sarnowski F, et al. Evidence for VAV2 and ZNF433 as susceptibility genes for multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2010;227:162–166. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.07.004.

334. Norkeviciene A, Gocentiene R, Sestokaite A, Sabaliauskaite R, Dabkeviciene D, Jarmalaite S, et al. A systematic review of candidate genes for major depression. Medicina. 2022;58(2):285. doi:10.3390/medicina58020285.

335. Nouh WE, El Azab EF, Oraby EA. Genetic variants and breast carcinoma susceptibility: unveiling the role of MTHFR (rs1801131, rs1801133) and TP53 (rs1042522). Gene. 2025;942:149259. doi:10.1016/j.gene.2025.149259

336. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. J Clin Invest. 2012;122:1180–1188. doi:10.1172/JCI59734.

337. O'Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. Neuroepidemiology. 2013;40:1–12. doi:10.1159/000343274.

338. Obeid R, Kostopoulos P, Knapp JP. Biomarkers of folate and vitamin B12 are related in blood and cerebrospinal fluid. Clin Chem. 2007;53(2):326–333. doi:10.1373/clinchem.2006.076309.

339. Obrador E, Salvador R, López-Blanch R. Oxidative stress, neuroinflammation and mitochondria in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. Antioxidants (Basel). 2020;9(9):901. doi:10.3390/antiox9090901.

340. Oliveira SR, Flauzino T, Sabino BS. Elevated plasma homocysteine levels are associated with disability progression in patients with multiple sclerosis. Metab Brain Dis. 2018;33(5):1393–1399. doi:10.1007/s11011-018-0271-7.

341. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13:25–36. doi:10.1038/nrneurol.2016.187.

342. Oluf A, Filippi M. Predictive MS risk factors and axonal disintegration. Neurology. 2020;94(18):771-772. doi:10.1212/WNL.0000000000009367.

343. Orynchak L. Changes in the concentration of vitamin D in the blood serum of patients with multiple sclerosis as a pathogenetic factor of this disease. Int Neurol J. 2013;8(62):30-35. doi:10.22141/2224-0713.8.62.2013.86082

344. Ostojic SM. Guanidinoacetic acid as a nutritional adjuvant to multiple sclerosis therapy. Front Hum Neurosci. 2022;16:871535. doi:10.3389/fnhum.2022.871535.

345. Ostojic SM, Ostojic J, Zanini D, Jezdimirovic T, Stajer V. Guanidinoacetate-creatine in secondary progressive multiple sclerosis: a case report. J Int Med Res. 2022 Jan;50(1):3000605211073305. doi:10.1177/03000605211073305.

346. Overmeer RM, Gourdin AM, Giglia-Mari A. Replication factor C recruits DNA polymerase delta to sites of nucleotide excision repair but is not required for PCNA recruitment. Mol Cell Biol. 2010;30(20):4828–4839. doi:10.1128/MCB.00286-10.

347. Pan G, Simpson S Jr, van der Mei I. Role of genetic susceptibility variants in predicting clinical course in multiple sclerosis: a cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87:1204–1211. doi:10.1136/jnnp-2015-312449.

348. Pan L, Yin Y, Chen J. Homocysteine, vitamin B12, and folate levels in patients with multiple sclerosis in Chinese population: a case-control study and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2019;36:101395. doi:10.1016/j.msard.2019.101395

349. Pandit L, Ban M, Sawcer S, Singhal B, Nair S, Radhakrishnan K, et al. Evaluation of the established non-MHC multiple sclerosis loci in an Indian population. Mult Scler. 2011;17:139–143. doi:10.1177/1352458510378317.

350. Park EI, Garrow TA. Interaction between dietary methionine and methyl donor intake on rat liver betaine-homocysteine methyltransferase gene expression and organization of the human gene. J Biol Chem. 1999;274(12):7816–7824. doi:10.1074/jbc.274.12.7816

351. Parkes M, Cortes A, van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. Nat Rev Genet. 2013;14:661–673. doi: 10.1038/nrg3502

352. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, Schaefer C, van Duijn CM, Noble JA, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. PLoS Genet. 2013;9:e1003926. doi: 10.1371/journal.pgen.1003926

353. Patsopoulos NA. Bayer Pharma MS Genetics Working Group; Steering Committees of Studies Evaluating IFNβ-1b, a CCR1-Antogonist, ANZgene Consortium; GeneMSA; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting, Abstract 4/6. Vancouver, Canada, October 18–22, 2016.

354. Patsopoulos NA. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. 200 loci complete the genetic puzzle of multiple sclerosis. American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting, Abstract 4/6. Vancouver, Canada, October 18–22, 2016.

355. Peng H, Wu X, Lin J. Genetically predicted circulating homocysteine, vitamin B12, and folate levels and risk of multiple sclerosis: evidence from a two-sample Mendelian randomization analysis. Mult Scler Relat Disord. 2021;56:103255. doi: 10.1016/j.msard.2021.103255

356. Pennaneach V, Salles-Passador I, Munshi A. The large subunit of replication factor C promotes cell survival after DNA damage in an LxCxE motif- and Rb-dependent manner. Mol Cell. 2001;7(4):715–727. doi: 10.1016/s1097-2765(01)00217-9

357. Pereira AC, Schettert IT, Morandini Filho AAF, Guerra-Shinohara EM, Krieger JE. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) c677t gene variant modulates the homocysteine folate correlation in a mild folate-deficient population. Clin Chim Acta. 2004;340:99–105. doi:10.1016/j.cccn.2003.09.016

358. Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Romero-López-Alberca C, González-Saiz F, Mico JA, Berrocoso E. Monoaminergic system and depression. Cell Tissue Res. 2019;377(1):107–113. doi:10.1007/s00441-018-2978-8

359. Perła-Kaján J, Jakubowski H. Dysregulation of epigenetic mechanisms of gene expression in the pathologies of hyperhomocysteinemia. Int J Mol Sci. 2019;20:3140. doi:10.3390/ijms20133140

360. Pers TH, Karjalainen JM, Chan Y, Westra HJ, Wood AR, Yang J, et al. Biological interpretation of genome-wide association studies using predicted gene functions. Nat Commun. 2015;6:5890. doi:10.1038/ncomms6890.

361. Petersen M, Frey BM, Schlemm E, Mayer C, Hanning U, Engelke K, et al. Network localisation of white matter damage in cerebral small vessel disease. Sci Rep. 2020;10(1):9210. doi:10.1038/s41598-020-66013-w

362. Phiel KL, Henderson RA, Adelman SJ, Elloso MM. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations. Immunol Lett. 2005;97:107–113. doi:10.1016/j.imlet.2004.10.007

363. Pierdominici M, Maselli A, Colasanti T, Giammarioli AM, Delunardo F, Vacirca D, et al. Estrogen receptor profiles in human peripheral blood lymphocytes. Immunol Lett. 2010;132:79–85. doi:10.1016/j.imlet.2010.06.003

364. Pistono C, Monti MC, Boiocchi C, Gigli Berzolari F, Osera C, Mallucci G, et al. Response to oxidative stress of peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients and healthy controls. Cell Stress Chaperones. 2020 Jan;25(1):81–91. doi:10.1007/s12192-019-01049-0.

365. Pistono C, Osera C, Cuccia M, Bergamaschi R. Roles of Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis: From Pathogenesis to Potential Tools as Biomarkers and Therapeutics. Sclerosis. 2023;1(2):91–112. doi: 10.3390/sclerosis1020011.

366. Pogoda-Wesołowska A, Dziedzic A, Maciak K, Stępień A, Dziaduch M, Saluk J. Neurodegeneration and its potential markers in the diagnosing of secondary progressive multiple sclerosis. A review. Front Mol Neurosci. 2023;16:1210091. doi:10.3389/fnmol.2023.1210091

367. Pogoda-Wesołowska A, Świątek A, Synowiec A. The role of selected NKG2DLs such as MICA, MICB and ULBP4 as potential markers in multiple sclerosis. Sci Rep. 2025;15:27562. doi:10.1038/s41598-025-12589-0.

368. Polman C, Reingold S, Banwell B. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292–302. doi:10.1002/ana.22366

369. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. Nat Biotechnol. 2010;28:1057–1068. doi:10.1038/nbt.1685

370. Postuma RB, Lang AE. Homocysteine and levodopa: should Parkinson disease patients receive preventative therapy? Neurology. 2004;63:886–891. doi:10.1212/01.wnl.0000137886.74175.5a

371. Prieur EAK, Pjetri E, Zeisel SH, Jadavji NM. Reduced brain volume and impaired memory in betaine homocysteine S-methyltransferase knockout mice. Appl Physiol Nutr Metab. 2017;42:1228–1231. doi:10.1139/apnm-2017-0182

372. Rafehi H, Szmulewicz DJ, Bennett MF. Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in RFC1 causes CANVAS. Am J Hum Genet. 2019;105(1):151–165. doi:10.1016/j.ajhg.2019.05.004.

373. Ramagopalan SV, Dyment DA, Cader MZ, Morrison KM, Disanto G, Morahan JM, et al. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. Ann Neurol. 2011;70:881–886. doi:10.1002/ana.22587.

374. Ramsaransing GS, Fokkema MR, Teelken A, Arutjunyan AV, Koch M, De Keyser J. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(2):189–192. doi:10.1136/jnnp.2005.072199

375. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. Trends Genet. 2001;17:502–510.

376. Ren P, Anderson AJ, McDermott K, Baran TM, Lin F. Cognitive fatigue and cortical-striatal network in old age. Aging (Albany NY). 2019;11(8):2312–2326. doi:10.18632/aging.101915

377. Rheault F, Theaud G, Laberge F, Whittingstall K, Lamontagne A. Modern technology in multi-shell diffusion MRI reveals diffuse white matter changes in young adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. Front Neurosci. 2021;15:13. doi:10.3389/fnins.2021.665017

378. Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, Vanacore N, Cotichini R, Alfo M, Pugliatti M, et al. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. Ann Neurol. 2006;59:27–34.

379. Roche Diagnostics. Vitamin B12, Folate, Homocysteine, and Vitamin D Assay Package Insert for Cobas e411. Roche Diagnostics GmbH; 2020.

380. Rodgers J, Friede T, Vonberg FW, Constantinescu CS, Coles A, Chataway J, et al. The impact of smoking cessation on multiple sclerosis disease progression. Brain. 2022;145(4):1368–1378. doi:10.1093/brain/awab385

381. Romanello A, Krohn S, von Schwanenflug N, Chien C, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, et al. Functional connectivity dynamics reflect disability and multi-domain clinical impairment in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. Neuroimage Clin. 2022;36:103203. doi:10.1016/j.nicl.2022.103203

382. Rossokha Z, Fishchuk L, Vorobei L. Hyperhomocysteinemia in men and women of married couples with reproductive disorders: what is the difference? Syst Biol Reprod Med. 2023;69(1):75–85. doi:10.1080/19396368.2022.2147776

383. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2019;15:287–300. doi:10.1038/s41582-019-0170-8

384. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). Thromb Haemost. 1997;78:523–526. doi:10.1055/s-0038-1657581

385. Ruhl G, Niedl AG, Patronov A. Multiple sclerosis: molecular mimicry of an antimyelin HLA class I restricted T-cell receptor. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016;3:e241. doi:10.1212/nxi.0000000000000241

386. Ruiz-Rizzo AL, Bublak P, Kluckow S, Finke K, Gaser C, Schwab M, et al. Neural distinctiveness of fatigue and low sleep quality in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2022;29(10):3017–3027. doi:10.1111/ene.15445

387. Saadat P, Hojjati S, Naghshineh H, Ahmadi A, Alizadeh Khatir A. Effects of exercise on the therapeutic and rehabilitation process of patients with multiple sclerosis: A narrative review. J Evol Med Dent Sci. 2019;8(35):2924–8. doi:10.14260/jemds/2019/635

388. Saberi A, Abdolalizadeh A, Mohammadi E, Nahayati MA, Bagheri H, Shekarchi B, et al. Thalamic shape abnormalities in patients with multiple sclerosis-related fatigue. Neuroreport. 2021;32(6):438–42. doi:10.1097/WNR.0000000000001616

389. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. Ann Neurol. 1993;33:281–5. doi:10.1002/ana.410330309

390. Saija C, Currò M, Ientile R, Caccamo D, Bertuccio MP. Impact of alterations in homocysteine, asymmetric dimethylarginine and vitamins-related pathways in some neurodegenerative diseases: a narrative review. Int J Mol Sci. 2025;26(8):3672. doi:10.3390/ijms26083672

391. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I, Shabani M, Mohebbi A. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. Indian J Med Res. 2006;124(6):683–8.

392. Sanna S, Pitzalis M, Zoledziewska M, Zara I, Sidore C, Murru R, et al. Variants within the immunoregulatory CBLB gene are associated with multiple sclerosis. Nat Genet. 2010;42:495–7. doi:10.4103/0971-5916.30180

393. Sarmanova A, Morris T, Lawson DJ. Population stratification in GWAS meta-analysis should be standardized to the best available reference datasets. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.09.03.281568

394. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. Lancet Neurol. 2014;13:700–9. doi:10.1038/ng.583

395. Sazci A, Ozel MD, Emel E, Idrisoglu HA. Gender-specific association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Genet Test Mol Biomarkers. 2012;16:716–21. doi:10.1089/gtmb.2011.0313

396. Scazzone C, Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, Ciaccio M. Vitamin D and genetic susceptibility to multiple sclerosis. Biochem Genet. 2021;59:1–30. doi:10.1007/s10528-020-10010-1

397. Scazzone C, Agnello L, Ragonese P. Association of CYP2R1 rs10766197 with MS risk and disease progression. J Neurosci Res. 2018;96:297–304. doi:10.1002/jnr.24114

398. Schmidl C, Delacher M, Huehn J, Feuerer M. Epigenetic mechanisms regulating T-cell responses. J Allergy Clin Immunol. 2018;142:728–43. doi:10.1016/j.jaci.2018.07.014

399. Sedghi M, Salari M, Moslemi AR. Ataxia-telangiectasia-like disorder in a family deficient for MRE11A, caused by a MRE11 variant. Neurol Genet. 2018;4(6):e295. doi:10.1212/nxg.0000000000000295

400. Şen S. Neurostatus and EDSS calculation with cases. Noro Psikiyatr Ars. 2018;55(Suppl 1):S80–3. doi:10.29399/npa.23412

401. Sharma M, Tiwari M, Tiwari RK. Hyperhomocysteinemia: impact on neurodegenerative diseases. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117:287–96. doi:10.1111/bcpt.12424

402. Shi M, Liu Y, Gong Q, Xu X. Multiple sclerosis: an overview of epidemiology, risk factors, and serological biomarkers. Acta Neurol Scand. 2024; [Epub ahead of print]. doi:10.1155/2024/7372789

403. Shi C, Wang P, Airen S, Brown C, Liu Z, Townsend JH, et al. Nutritional and medical food therapies for diabetic retinopathy. Eye Vis (Lond). 2020;7:33. doi:10.1186/s40662-020-00199-y

404. Simkins TJ, Duncan GJ, Bourdette D. Chronic demyelination and axonal degeneration in multiple sclerosis: pathogenesis and therapeutic implications. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021;21:26. doi:10.1007/s11910-021-01110-5

405. Singh D. Effect of cigarette smoking on serum homocysteine and vitamin B12 level in male population of Udaipur. Biochem Anal Biochem. 2016;5(2):1000282. doi:10.4172/2161-1009.1000282

406. Singhal NK, Li S, Arning E, Alkhayer K, Clements R, Sarcyk Z, et al. Changes in methionine metabolism and histone H3 trimethylation are linked to mitochondrial defects in multiple sclerosis. J Neurosci. 2015;35:15170–86. doi:10.1523/JNEUROSCI.4349-14.2015

407. Singhal NK, Sternbach S, Fleming S, Alkhayer K, Shelestak J, Popescu D, et al. Betaine restores epigenetic control and supports neuronal mitochondria in the cuprizone mouse model of multiple sclerosis. Epigenetics. 2020;15(8):871–86. doi:10.1080/15592294.2020.1735075

408. Skavinska O, Rossokha Z, Fishchuk L, Gorovenko N. RFC and VDR-mediated genetic regulation of brain folate transport in patients with multiple sclerosis. Hum Gene. 2025;44:201399. doi:10.1016/j.humgen.2025.201399

409. Slim L, Chatelain C, de Foucauld H, Azencott CA. A systematic analysis of gene–gene interaction in multiple sclerosis. BMC Med Genomics. 2022;15:100. doi:10.1186/s12920-022-01212-5

410. Slowikowski K, Hu X, Raychaudhuri S. SNPsea: an algorithm to identify cell types, tissues and pathways affected by risk loci. Bioinformatics. 2014;30:2496–7. doi:10.1093/bioinformatics/btu324

411. Smith AD, Refsum H. Homocysteine—from disease biomarker to disease prevention. J Intern Med. 2021;290:826–54. doi:10.1111/joim.13279

412. Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2002;1(4):232–41. doi:10.1016/s1474-4422(02)00102-3

413. Solomon AJ, Arrambide G, Brownlee WJ, Flanagan EP, Amato MP, Amezcua L, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach. Lancet Neurol. 2023;22(7):750–68. doi:10.1016/s1474-4422(23)00136-2

414. Song X, Wu W, Warner M, Gustafsson J-Å. Liver X receptor regulation of glial cell functions in the CNS. Biomedicines. 2022;10(9):2165. doi:10.3390/biomedicines10092165

415. Sorosina M, Brambilla P, Clarelli F. Genetic burden of common variants in progressive and bout-onset multiple sclerosis. Mult Scler. 2014;20:802–11.

416. Sorosina M, Santoro S, Ferrè L, Mascia E, Clarelli F, Giordano A, et al. Risk HLA variants affect the T-cell repertoire in multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023;10:e200093. doi:10.1212/NXI.0000000000200093.

417. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. Nat Genet. 2010;42:508–14. doi:10.1038/ng.582

418. Stengler M. The role of folate and MTHFR polymorphisms in the treatment of depression. Altern Ther Health Med. 2021;27(2):53–7. doi:10.1089/alt.2020.29205.mst

419. Sternbach S, West N, Singhal NK, Clements R, Basu S, Tripathi A, et al. The BHMT-betaine methylation pathway epigenetically modulates oligodendrocyte maturation. PLoS One. 2021;16(5):e0250486. doi:10.1371/journal.pone.0250486.

420. Sundararajan V, Burk UC, Bajdak-Rusinek K. Revisiting the miR-200 family: a clan of five siblings with essential roles in development and disease. Biomolecules. 2022;12(6):781. doi:10.3390/biom12060781.

421. Syriani DA, Wong D, Andani S. Prevalence of RFC1-mediated spinocerebellar ataxia in a North American ataxia cohort. Neurol Genet. 2020;6(3):e440. doi:10.1212/nxg.0000000000000440

422. Sznajder ŁJ, Thomas JD, Carrell EM. Intron retention induced by microsatellite expansions as a disease biomarker. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(16):4234–9. doi:10.1073/pnas.1716617115

423. Szvetko AL, Fowdar J, Nelson J, Colson N. No association between MTHFR A1298C and MTRR A66G polymorphisms and MS in an Australian cohort. J Neurol Sci. 2007;252:49–52. doi:10.1016/j.jns.2006.10.006

424. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. [Updated 2024 Mar 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/

425. Tagliapietra M, Cardellini D, Ferrarini M, Taioli F, Cerri F, Cavallaro T, et al. RFC1 AAGGG repeat expansion masquerading as chronic idiopathic axonal polyneuropathy. J Neurol. 2021;268(11):4280–90. doi:10.1007/s00415-021-10586-5

426. Tajouri L, Martin V, Gasparini C, Ovcaric M, Johnson L, Lea R, et al. Genetic investigation of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and catechol-O-methyl transferase (COMT) in multiple sclerosis. Brain Res Bull. 2006;69:327–31. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.01.005.

427. Tarighi M, Shahbazi M, Saadat P. Decreased frequency of regulatory T cells and level of helios gene expression in secondary progressive multiple sclerosis patients: evidence about the development of multiple sclerosis. Int Immunopharmacol. 2023;116:109797. doi:10.1016/j.intimp.2023.109797.

428. Tawfik A, Elsherbiny NM, Zaidi Y, Rajpurohit P. Homocysteine and age-related central nervous system diseases: role of inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22:6259. doi.org/10.3390/ijms22126259.

429. Taylor BV. What causes multiple sclerosis? Getting closer to the answers. Med J Aust. 2022;217(4):180–2. doi:10.5694/mja2.51645

430. Teunissen CE, Killestein J, Kragt JJ, Polman CH, Dijkstra CD, Blom HJ. Serum homocysteine levels in relation to clinical progression in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(12):1349–55. doi.org/10.1136/jnnp.2008.151555.

431. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, Cohen JA, Correale J, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162–73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

432. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O, Ciccarelli G, et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391:1622–36. doi:10.1016/s0140-6736(18)30481-1

433. Thuesen NH, Klausen MS, Gopalakrishnan S, Trolle T, Renaud G. Benchmarking freely available HLA typing algorithms across varying genes, coverages and typing resolutions. Front Immunol. 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.987655

434. Tiane A, Schepers M, Rombaut B, Vanden Berghe W, Cuypers A, Michotte Y, et al. From OPC to Oligodendrocyte: An Epigenetic Journey. Cells. 2019;8(10):1236. doi:10.3390/cells8101236.

435. Tijhuis FB, Broeders TAA, Santos FAN, Schoonheim MM, Killestein J, Leurs CE, et al. Dynamic functional connectivity as a neural correlate of fatigue in multiple sclerosis. Neuroimage Clin. 2021;29:102556. doi:10.1016/j.nicl.2020.102556.

436. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. Nat Genet. 2011;43:1193–200. doi:10.1038/ng.998

437. Tsukada T, Yokoyama K, Arai T, Takahashi T, Shimada A, Shimizu H, et al. Evidence of association of the ecNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans. Biochem Biophys Res Commun. 1998;245(1):190–3. doi:10.1006/bbrc.1998.8267.

438. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. Am J Clin Nutr. 1993;57:47–53. doi:10.1093/ajcn/57.1.47.

439. Valentine TR, Alschuler KN, Ehde DM, Kratz AL. Prevalence, co-occurrence, and trajectories of pain, fatigue, depression, and anxiety in the year following multiple sclerosis diagnosis. Mult Scler J. 2022;28(4):620–31. doi.org/10.1177/13524585211023352. PMID: 34132141.

440. Vallée A, Vallée JN, Guillevin R, Lecarpentier Y. Interactions between the canonical Wnt/beta-catenin pathway and PPAR gamma on neuroinflammation, demyelination, and remyelination in multiple sclerosis. Cell Mol Neurobiol. 2018;38(4):783–95. doi:10.1007/s10571-017-0550-9.

441. Van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? Am J Hum Genet. 1998;62:1044–51. doi:10.1086/301867

442. Vandebergh M, Andlauer TFM, Zhou Y, Albert ML, Schulte-Mecklenbeck A, Vukusic S, et al. Genetic variation in WNT9B increases relapse hazard in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2021;89:884–94. doi:10.1002/ana.26053

443. Vercellino M, Fenoglio C, Galimberti D, Scarpini E, Caldano M, Mutani R, et al. Progranulin genetic polymorphisms influence progression of disability and relapse recovery in multiple sclerosis. Mult Scler. 2016;22:1007–12. doi:10.1177/1352458515619912

444. Veroni C, Aloisi F. The CD8 T cell–Epstein–Barr virus–B cell trialogue: A central issue in multiple sclerosis pathogenesis. Front Immunol. 2021;12:665718. doi:10.3389/fimmu.2021.665718.

445. Vinciguerra C, Giorgio A, Zhang J, Nardone V, Brocci RT, Pastò L, et al. Peak width of skeletonized mean diffusivity (PSMD) and cognitive functions in relapsing-remitting multiple sclerosis. Brain Imaging Behav. 2021;15(4):2228–33. doi:10.1007/s11682-020-00394-4. PMID: 33033983.

446. Vlot MC, Boekel L, Kragt J, Killestein J, van Amerongen BM, de Jonge R, et al. Multiple sclerosis patients show lower bioavailable 25(OH)D and 1,25(OH)2D, but no difference in ratio of 25(OH)D/24,25(OH)2D and FGF23 concentrations. Nutrients. 2019;11(11):2774. doi:10.3390/nu11112774. PMID: 31731605.

447. Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, Leerbeck K, Landtblom AM. Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid

homocysteine and methylmalonic acid. Mult Scler. 2003;9:239–45. doi:10.1191/1352458503ms918oa.

448. Wade DT, Young CA, Chaudhuri KR, Davidson DL. A randomised placebo controlled exploratory study of vitamin B-12, lofepramine, and L-phenylalanine (the "Cari Loder regime") in the treatment of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Sep;73(3):246–9. doi:10.1136/jnnp.73.3.246. PMID:12185153; PMCID:PMC1738034.

449. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):269–85. doi:10.1016/S1474-4422(18)30443-5

450. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. 2020 Dec;26(14):1816–21. doi:10.1177/1352458520970841.

451. Wan L, Li Y, Zhang Z, Zhang Y, Han Y, Wang Z, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. Transl Psychiatry. 2018 Dec;8(1):242. doi:10.1038/s41398-018-0298-3.

452. Wang Z, Sadovnick AD, Traboulsee AL, Ross JP, Bernales CQ, Encarnacion M, et al. Nuclear receptor NR1H3 in familial multiple sclerosis. Neuron. 2016 May;90(5):948–54. doi:10.1016/j.neuron.2016.04.038.

453. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, De Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2021 Aug;20(8). doi:10.1016/S1474-4422(21)00195-8

454. Webb LM, Guerau-de-Arellano M. Emerging role for methylation in multiple sclerosis: beyond DNA. Trends Mol Med. 2017 Jun;23(6):546–62. doi:10.1016/j.molmed.2017.04.001.

455. Weinstock-Guttman B, Sormani MP, Repovic P. Predicting long-term disability in multiple sclerosis: a narrative review of current evidence and future

directions. Int J MS Care. 2022 Jul-Aug;24(4):184–8. doi:10.7224/1537-2073.2020-114. PMID:35875463; PMCID:PMC9296054.

456. Weisberg IS, Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Chen Z, Curtis Ellison R, et al. The 1298A→C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. Atherosclerosis. 2001 Dec;156(2):409–15. doi:10.1016/S0021-9150(01)00630-2.

457. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium, Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. Nat Genet. 2007 Nov;39(11):1329–37. doi:10.1038/ng.2007.17.

458. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. Brain. 2014 Mar;137(Pt 3):770–8. doi:10.1093/brain/awt356.

459. Whetstine JR, Flatley RM, Matherly LH. The human reduced folate carrier gene is ubiquitously and differentially expressed in normal human tissues: identification of seven non-coding exons and characterization of a novel promoter. Biochem J. 2002 Sep;367(Pt 3):629–40. doi:10.1042/BJ20020347.

460. Willer CJ, Dyment DA, Cherny S, Ramagopalan SV, Herrera BM, Morrison KM, et al. A genome-wide scan in forty large pedigrees with multiple sclerosis. J Hum Genet. 2007;52(10):955–62. doi:10.1007/s10038-007-0194-8.

461. Williams JB, Kobak KA. Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (SIGMA). Br J Psychiatry. 2008 Jan;192(1):52–8. doi:10.1192/bjp.bp.106.032532.

462. Wu L, Huang M, Zhou F, Zeng X, Gong H. Distributed causality in resting-state network connectivity in the acute and remitting phases of RRMS. BMC Neurosci. 2020 Sep;21(1):57. doi:10.1186/s12868-020-00590-4. PMID:32933478.

463. Wu YL, Ding XX, Sun YH, Yang HY, Chen J, Lin J, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: an updated meta-analysis of 26 studies. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013 Jul;46:78–85. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.06.004.

464. Xuan C, Bai XY, Gao G, Yang Q, He GW. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls. Arch Med Res. 2011 Nov;42(8):677–85. doi:10.1016/j.arcmed.2011.11.009.

465. Xun P, Liu K, Loria CM, Yokota K, Morris JS, Shikany JM, et al. Folate intake and incidence of hypertension among American young adults: a 20-y follow-up study. Am J Clin Nutr. 2012 May;95(5):1023–30. doi:10.3945/ajcn.111.027250.

466. Yamout BI, Assaad W, Tamim H, Mrabet S, Goueider R. Epidemiology and phenotypes of multiple sclerosis in the Middle East North Africa (MENA) region. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2020;6:2055217319841881. doi.org/10.1177/2055217319841881

467. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic advances in multiple sclerosis. Front Neurol. 2022;13:824926. doi.org/10.3389/fneur.2022.824926

468. Yarraguntla K, Bao F, Lichtman-Mikol S, Razmjou S, Santiago-Martinez C, Seraji-Bozorgzad N, et al. Characterizing fatigue-related white matter changes in MS: a proton magnetic resonance spectroscopy study. Brain Sci. 2019;9(5). doi.org/10.3390/brainsci9050122

469. Yeh WZ, Gresle M, Jokubaitis V, Stankovich J, van der Walt A, Butzkueven H. Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. Br J Pharmacol. 2020;177(18):4113–33. doi.org/10.1111/bph.15201

470. Yoon G, Caldecott KW. Nonsyndromic cerebellar ataxias associated with disorders of DNA single-strand break repair. Handb Clin Neurol. 2018;155:105–15. doi:10.1016/B978-0-444-64074-1.00007-1

471. You M, Zhou X, Yin W, Wan K, Zhang W, Li C, et al. The influence of MTHFR polymorphism on gray matter volume in patients with amnestic mild cognitive impairment. Front Neurosci. 2021;15:778123. doi:10.3389/fnins.2021.778123

472. Yuan Y, Sun J, Dong Q, Cui M. Blood-brain barrier endothelial cells in neurodegenerative diseases: signals from the “barrier”. Front Neurosci. 2023;17:1047778. doi.org/10.3389/fnins.2023.1047778

473. Zarembska E, Ślusarczyk K, Wrzosek M. The implication of a polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene in homocysteine metabolism and related civilisation diseases. Int J Mol Sci. 2023;25(1):193. doi.org/10.3390/ijms25010193

474. Zhang D, Wang L, Zhang R, Li S. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. Arch Med Res. 2019;50:350–61. doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.10.007

475. Zhang G, Gibbs E, Kelman Z, O’Donnell M, Hurwitz J. Studies on the interactions between human replication factor C and human proliferating cell nuclear antigen. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(5):1869–74. doi:10.1073/pnas.96.5.1869

476. Zhang J, Zeng C, Huang X, Liao Q, Chen H, Liu F, et al. Association of homocysteine and polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase with early-onset post-stroke depression. Front Nutr. 2022;9:1078281. doi:10.3389/fnut.2022.1078281

477. Zhang L, Jin M, Hu XS, Zhu JH. Homocysteine stimulates nuclear factor kappaB activity and interleukin-6 expression in rat vascular smooth muscle cells. Cell Biol Int. 2006;30:592–7. doi.org/10.1016/j.cellbi.2006.03.007

478. Zhang P, Wang R, Li Z, Wang Y, Gao C, Lv X, et al. The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies. PeerJ. 2016;4:e1797. doi.org/10.7717/peerj.1797

479. Zhang T, Jiang Y, Zhang S, Tie T, Cheng Y, Su X, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: a meta-analysis. Medicine. 2020;99(12):e19467. doi.org/10.1097/MD.0000000000019467

480. Zhang YX, et al. Association between variants of MTHFR genes and psychiatric disorders: a meta-analysis. Front Psychiatry. 2022;13:976428. doi:10.3389/fpsyt.2022.976428

481. Zhao W, Zhu D, Zhang Y, Zhang C, Zhang B, Yang Y, et al. Relationship between illness duration, corpus callosum changes, and sustained attention dysfunction in major depressive disorder. Quant Imaging Med Surg. 2021;11(7):2980–93. doi.org/10.21037/qims-20-970

482. Zheng C. Inflammatory role of TLR-MyD88 signaling in multiple sclerosis. Front Mol Neurosci. 2020;12:314. doi:10.3389/fnmol.2019.00314

483. Zhou Y, Graves JS, Simpson S Jr, Charlesworth JC, van der Walt A, Bahlo M, et al. Genetic variation in the gene LRP2 increases relapse risk in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88:864–8. doi:10.1136/jnnp-2016-315648

484. Zhou Y, Simpson S Jr, Charlesworth JC, van der Walt A, Foote S, Taylor B, et al. Variation within MBP gene predicts disease course in multiple sclerosis. Brain Behav. 2017;7:e00670. doi:10.1002/brb3.670

485. Zhu X, Yuan F, Zhou G, Nie J, Wang D, Hu P, et al. Cross-network interaction for diagnosis of major depressive disorder based on resting state functional connectivity. Brain Imaging Behav. 2021;15(3):1279–89. doi.org/10.1007/s11682-020-00326-2

486. Zhu Y, He ZY, Liu HN. Meta-analysis of the relationship between homocysteine, vitamin B12, folate, and multiple sclerosis. J Clin Neurosci. 2011;18:933–8. doi:10.1016/j.jocn.2010.11.022

487. Ziaei A, Lavery AM, Shao XM, Adams C, Casper TC, Rose J, et al. Gene–environment interactions increase the risk of pediatric-onset multiple sclerosis associated with ozone pollution. Mult Scler J. 2022;28(9):1330–9. doi.org/10.1177/13524585211069926

488. Zoccolella S, Bendotti C, Beghi E, Logroscino G. Homocysteine levels and amyotrophic lateral sclerosis: a possible link. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2010;11:140–7. doi.org/10.3109/17482960902919360

489. Zoccolella S, Simone IL, Lamberti P, Samarelli V, Santamato A, Serlenga L, et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2008;70:222–5. doi.org/10.1212/01.wnl.0000297193.53986.6f

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

1. Nehrych TI, Lafarenko MYa. Family cases of multiple sclerosis: gender differences and clinical course. Int Neurol J (Ukraine). 2024;20(6):265–70. Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1100 – (Особистий внесок: провела аналіз літературних джерел, аналіз клінічних даних сімейних випадків РС, визначила гендерні відмінності, підготовку статті до друку).
2. Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. Int Neurol J (Ukraine). 2025;21(1):30–5. Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148
3. Lafarenko M, Nehrych N, Fishchuk L, Popova O, Rossokha Z, Nehrych T. The 4A/B polymorphism of the NOS3 gene as a predictor of susceptibility and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2024 Dec 27 [cited 2025 Mar 2];76(2). Доступно за посиланням: https://doi.org/10.25040/ntsh2024.02.20 – (Особистий внесок: провела аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).
4. Nehrych T, Lafarenko M, Nehrych N, Rossokha Z, Fishchuk L, Gorovenko N. The impact of variants of the MTHFR (rs1801133, rs1801131) and RFC (rs1051266) genes and their combinations on the risk and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2025;77(1). Доступно за посиланням: https://doi.org/10.25040/ntsh – (Особистий внесок:

провела аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

5. Негрич ТІ, Лафаренко МЯ, Негрич НО, Россоха ЗІ, Фіщук ЛЄ, Горовенко НГ. Аналіз взаємозв'язку показників фолатного обміну, статусу вітаміну D, варіантів гена MTHFR з клінічними особливостями перебігу розсіяного склерозу. Клінічна та профілактична медицина. 2025;(6):65–73. Доступно за посиланням: https://doi:10.31612/2616-4868.6.2025.07. – (Особистий внесок: провела аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).
6. Негрич ТІ, Лафаренко МЯ. Оцінка психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз. Український неврологічний журнал. 2025;(2):28–33. Доступно за посиланням: doi:10.30978/UNJ2025-2-28. – (Особистий внесок Лафаренко М.Я.: провела аналіз літературних джерел, збір та аналіз психоемоційних порушень, підготовка рукопису; особистий внесок Негрич Т.І.: дизайн дослідження, редагування та затвердження остаточного варіанту рукопису).

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Nehrych T, Lafarenko M, Rossokha Z. Genetic variants of MTHFR and RFC in patients with multiple sclerosis. In: 20th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference Abstracts; 2025 Apr 2–3; Prague, Czech Republic. p. 20 – (Особистий внесок: підготовка матеріалу, аналіз генетичних даних, оформлення тез).
8. Лафаренко МЯ. Сімейні випадки розсіяного склерозу: гендерні та вікові аспекти перебігу. У: Тези доповідей VII науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»; 2024 Лис 14; Харків, Україна. Харків; 2024. с. 223–4.
9. Лафаренко МЯ. Варіант 4a/b гена NOS3 як прогностичний маркер розвитку та перебігу розсіяного склерозу. У: Towards a Holistic Understanding:

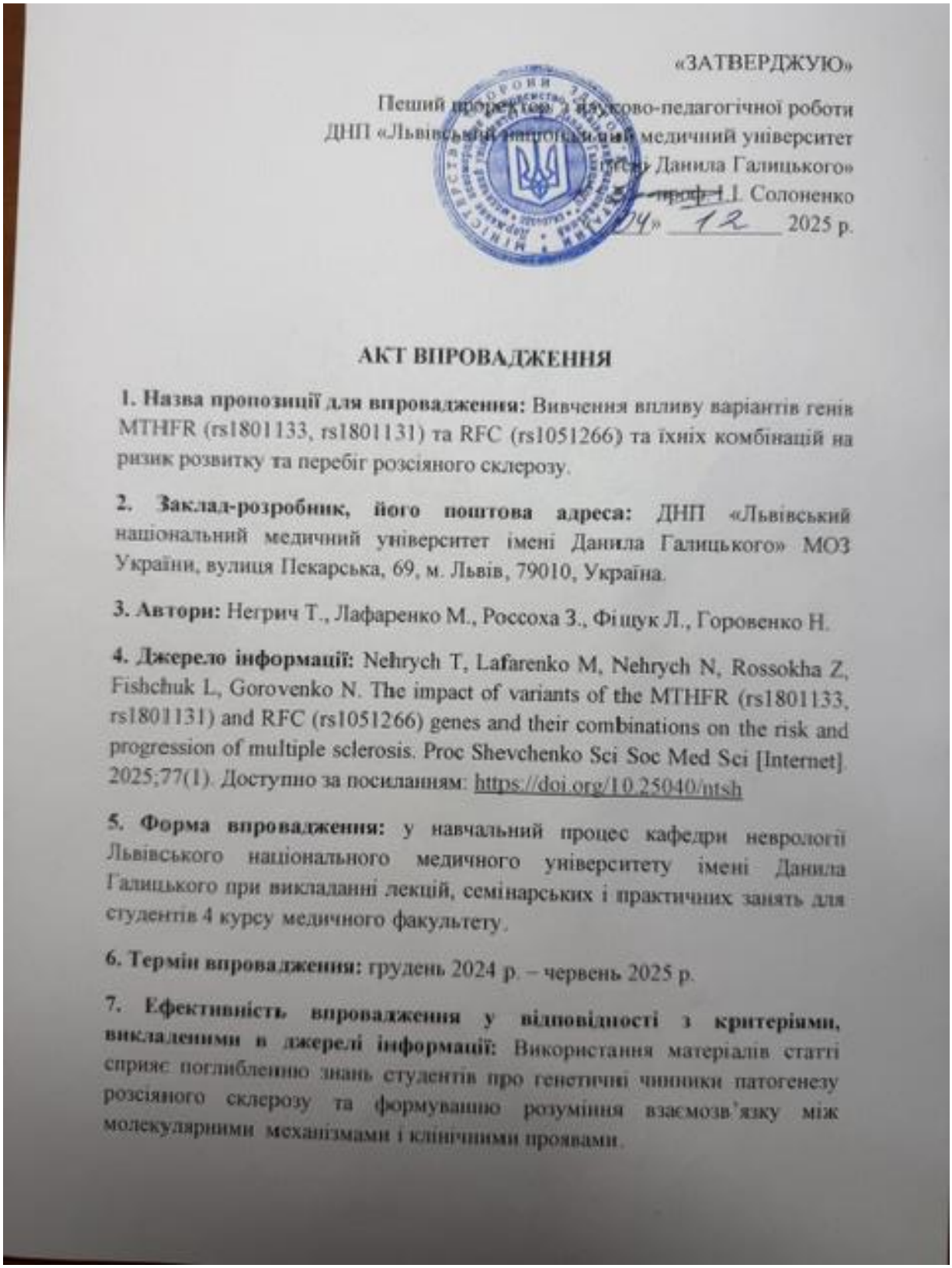
Interdisciplinary Approaches to Tackle Global Challenges and Promotion of Innovative Solutions: матеріали II Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції; 2025 Бер 13–14; Дніпро, Україна. Дніпро; 2025. с. 146–7.

10. Лафаренко МЯ. Порівняльна оцінка психоемоційного стану хворих на розсіяний склероз залежно від віку. У: Тези доповідей VIII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»; 2025 Жовтень 20; Харків, Україна. Харків; 2025. с. 152..

ДОДАТОК Б

Акти впровадження

Додаток Б1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор з науково-педагогічної роботи
ДНП «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького»
_____ проф. І.І. Солоненко
«04» 12 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вивчення впливу варіантів генів MTHFR (rs1801133, rs1801131) та RFC (rs1051266) та їхніх комбінацій на ризик розвитку та перебіг розсіяного склерозу.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

3. Автори: Негрич Т., Лафаренко М., Россоха З., Фіщук Л., Горовенко Н.

4. Джерело інформації: Nehrych T, Lafarenko M, Nehrych N, Rossokha Z, Fishchuk L, Gorovenko N. The impact of variants of the MTHFR (rs1801133, rs1801131) and RFC (rs1051266) genes and their combinations on the risk and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2025;77(1). Доступно за посиланням: https://doi.org/10.25040/ntsh

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при викладанні лекцій, семінарських і практичних занять для студентів 4 курсу медичного факультету.

6. Термін впровадження: грудень 2024 р. – червень 2025 р.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Використання матеріалів статті сприяє поглибленню знань студентів про генетичні чинники патогенезу розсіяного склерозу та формуванню розуміння взаємозв'язку між молекулярними механізмами і клінічними проявами.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає. Рекомендовано до впровадження у навчальний процес кафедри неврології та нейрохірургії, а також для використання в роботі практичних лікарів-неврологів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології
ДНП «Львівський національний медичний
Університет імені Данила Галицького»
д.мед.н., професор

Т.І. НЕГРИЧ

Додаток Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
ДНП «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького»
проф. І.І. Солоненко
«04» 12 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка рівня депресії та тривоги у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості перебігу захворювання за шкалою EDSS.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

3. Автор: аспірант кафедри неврології Лафаренко Майя Ярославівна.

4. Джерело інформації: Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. International Neurological Journal (Ukraine). 2025;21(1):30–5.

Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при викладанні лекцій, семінарських і практичних занять для студентів 4 курсу медичного факультету.

6. Термін впровадження: березень 2025 р. – червень 2025 р.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: використання отриманих результатів дозволяє підвищити рівень діагностики психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз, покращити розуміння зв'язку між неврологічним дефіцитом (за шкалою EDSS) та вираженістю депресії та тривоги, а також сприяє вдосконаленню клінічного мислення студентів та лікарів при веденні таких пацієнтів.

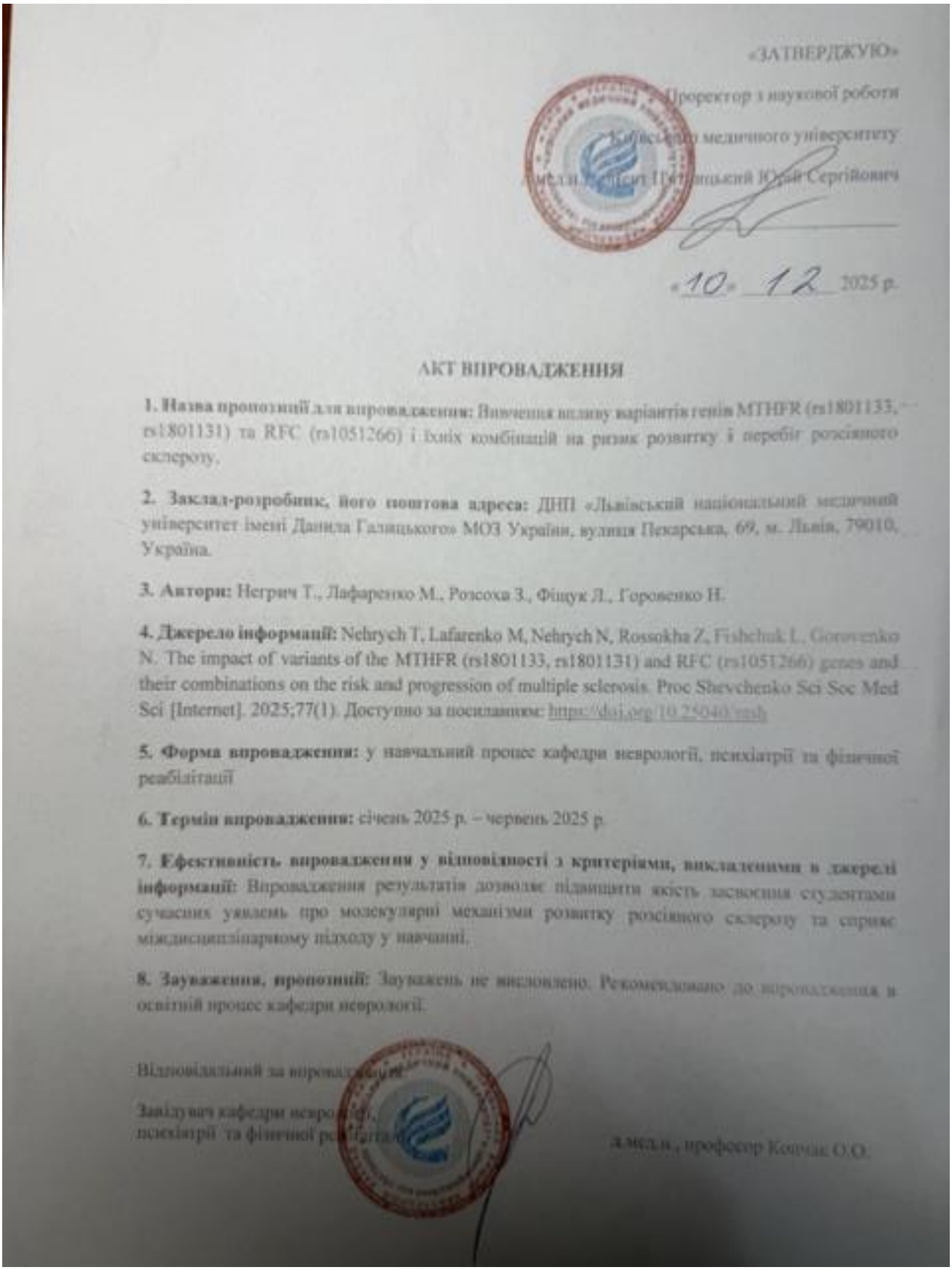
8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає. Рекомендовано до впровадження у навчальний процес кафедри неврології та нейрохірургії, а також для використання в роботі практичних лікарів-неврологів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології
ДНП «Львівський національний медичний
Університет імені Данила Галицького»
д.мед.н., професор

Т.І. НЕГРИЧ

Додаток Б3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Київського медичного університету

д.мед.н., проф. Пятницький Юрій Сергійович

«10» 12 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вивчення впливу варіантів генів MTHFR (rs1801133, rs1801131) та RFC (rs1051266) і їхніх комбінацій на ризик розвитку і перебіг розсіяного склерозу.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

3. Автори: Негрич Т., Лафаренко М., Розсоха З., Фіщук Л., Горовенко Н.

4. Джерело інформації: Nehrych T, Lafarenko M, Nehrych N, Rossokha Z, Fishchuk L, Gorovenko N. The impact of variants of the MTHFR (rs1801133, rs1801131) and RFC (rs1051266) genes and their combinations on the risk and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2025;77(1). Доступно за посиланням: https://doi.org/10.25040/mssh

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації

6. Термін впровадження: січень 2025 р. – червень 2025 р.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Впровадження результатів дозволяє підвищити якість засвоєння студентами сучасних уявлень про молекулярні механізми розвитку розсіяного склерозу та сприяє міждисциплінарному підходу у навчанні.

8. Зауваження, пропозиції: Зауважень не висловлено. Рекомендовано до впровадження в освітній процес кафедри неврології.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації д.мед.н., професор Копчак О.О.

Додаток Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи закладу вищої освіти

Тернопільський національний медичний

університет ім. І.Я. Горбачевського

д.біол.н., професор Кліщ І.М.

«02» 12 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка рівня депресії та тривоги у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості перебігу захворювання за шкалою EDSS.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

3. Автор: аспірант кафедри неврології Лафаренко Майя Ярославівна.

4. Джерело інформації: Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. International Neurological Journal (Ukraine). 2025;21(1):30–5.

Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри неврології

6. Термін впровадження: березень 2025 р. – листопад 2025 р.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Отримані результати допомагають краще виявляти психоемоційні розлади у хворих на розсіяний склероз, зрозуміти, як тяжкість хвороби за шкалою EDSS пов'язана з рівнем депресії та тривоги, і покращують підготовку студентів і лікарів до роботи з такими пацієнтами.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає. Рекомендовано до впровадження у навчальний процес, а також для використання в роботі практичних лікарів-неврологів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри неврології
д.мед.н., професор Світлана ШКРОБОТ

Додаток Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної та лікувальної роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
к.мед.н., доцент Тарас КОБРИН
_____ 2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. Назва пропозиції для впровадження: Вивчення впливу варіантів генів MTHFR (rs1801133, rs1801131) та RFC (rs1051266) і їхніх комбінацій на ризик розвитку і перебіг розсіяного склерозу.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна, Лафаренко Майя Ярославівна.

3. Джерело інформації: Nehrych T, Lafarenko M, Nehrych N, Rossokha Z, Fishchuk L, Gorovenko N. The impact of variants of the MTHFR (rs1801133, rs1801131) and RFC (rs1051266) genes and their combinations on the risk and progression of multiple sclerosis. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2025;77(1). Доступно за посиланням: https://doi.org/10.25040/ntsh

4. Базова установа, де впроваджено: кафедра неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

6. Результати впровадження: Використання результатів дослідження Негрич Т.І., Лафаренко М.Я. дозволяє глибше розкрити роль метаболізму фолатів і транспортних систем у патогенезі розсіяного склерозу та покращити наукову аргументованість лекційних матеріалів.

7. Термін впровадження: з січня 2025 р. по листопад 2025

8. Зауваження і пропозиції: не вносилися. Рекомендовано використовувати у навчальному процесі.

Відповідальний за впровадження

Завідувачка кафедри
неврології та нейрохірургії
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор Вікторія ГРИБ

Додаток Б6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
науково-педагогічної та лікувальної роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
к.мед.н., доцент Тарас КОБРИН
2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка рівня депресії та тривоги у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості перебігу захворювання за шкалою EDSS.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна, Лафаренко Майя Ярославівна.

3. Джерело інформації: Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. International Neurological Journal (Ukraine). 2025;21(1):30–5. https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148

4. Базова установа, де впроваджено: кафедра неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичні заняття.

6. Результати впровадження: Використання результатів дослідження Лафаренко М.Я. дозволяє поглибити знання студентів щодо підвищенню ефективності діагностики психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз, поглиблює розуміння взаємозв'язку між ступенем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS та рівнем депресії й тривоги, а також удосконалює професійні компетентності студентів і лікарів у процесі клінічного ведення таких хворих.

7. Термін впровадження: з січня 2025 р. по теперішній час

8. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження

Завідувачка кафедри
неврології та нейрохірургії
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор Вікторія ГРИБ

Додаток Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної та
навчальної роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор Петрушин В.В.
«03» 12 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка рівня депресії та тривоги у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості перебігу захворювання за шкалою EDSS.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

3. Автор: аспірант кафедри неврології Лафаренко Майя Ярославівна.

4. Джерело інформації: Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. International Neurological Journal (Ukraine). 2025;21(1):30–5.

Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри неврології та нейрохірургії ФПО

6. Термін впровадження: березень 2025 р. – червень 2025 р.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Отримані результати допомагають ефективніше виявляти психоемоційні розлади у хворих на розсіяний склероз, зрозуміти, як тяжкість хвороби за шкалою EDSS пов'язана з рівнем депресії та тривоги, і покращують підготовку студентів і лікарів до роботи з такими пацієнтами.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає. Результати роботи рекомендовано використовувати у навчальному процесі та у щоденній клінічній практиці фахівців-неврологів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології
та нейрохірургії ФПО к.мед.н., доцент Московко Г.С.

Додаток Б8

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор ДНП «Інститут Серця МОЗ України»

доктор мед. наук, професор,

член-кореспондент АМН України

Годзюк Б.М.

"11" 12 2025 р.

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка рівня депресії та тривоги у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості перебігу захворювання за шкалою EDSS.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

3. Автор: аспірант кафедри неврології Майя Лафаренко

4. Джерело інформації: Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. International Neurological Journal (Ukraine). 2025;21(1):30–5.
Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148

5. Де і коли впроваджено: у лікувальний процес інституту серця МОЗ України

6. Термін впровадження: березень – червень 2025 р.

7. Ефективність впровадження: Застосування результатів дослідження дозволяє своєчасно виявляти прояви депресії та тривоги у пацієнтів із розсіяним склерозом, визначати їх взаємозв'язок із неврологічним дефіцитом за шкалою EDSS та оптимізувати підхід до психоемоційної підтримки таких хворих. Ефективність – 100 %.

8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано для подальшого клінічного застосування у неврологічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням кардіоневрології
д.мед.н., професор Маньковський Д.С.

Додаток Б9

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор ДНП «Інститут серця МОЗ України»

доктор мед. наук, професор,

член-кореспондент АМН України

Гожуров Б.М.

«__» _____ 2025 р.

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка рівня депресії та тривоги у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості перебігу захворювання за шкалою EDSS.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

3. Автор: аспірант кафедри неврології Майя Лафаренко

4. Джерело інформації: Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. International Neurological Journal (Ukraine). 2025;21(1):30–5.
Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148

5. Де і коли впроваджено: у лікувальний процес інституту серця МОЗ України

6. Термін впровадження: березень – червень 2025 р.

7. Ефективність впровадження: Застосування результатів дослідження дозволяє своєчасно виявляти прояви депресії та тривоги у пацієнтів із розсіяним склерозом, визначати їх взаємозв'язок із неврологічним дефіцитом за шкалою EDSS та оптимізувати підхід до психоемоційної підтримки таких хворих. Ефективність – 100 %.

8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано для подальшого клінічного застосування у неврологічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням кардіоневрології
д.мед.н., професор Маньковський Д.С.

Додаток Б10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Медичного центру «Норімед»
Касаткіна Наталія Романівна
«09» 12 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Використання результатів дослідження для оцінки рівня депресії та тривоги у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості перебігу захворювання за шкалою EDSS.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

3. Автор: аспірант кафедри неврології Майя Лафаренко

4. Джерело інформації: Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. International Neurological Journal (Ukraine). 2025;21(1):30–5.
Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148

5. Де і коли впроваджено: у клінічну практику Медичного центру «Норімед» для оцінки психоемоційного стану пацієнтів із розсіяним склерозом під час консультацій і спостереження.

6. Термін впровадження: березень – червень 2025 р.

7. Практичне значення впровадження: Застосування результатів роботи дозволяє комплексно оцінювати стан хворих на розсіяний склероз, вчасно виявляти ознаки депресії та тривоги, що покращує індивідуальний підбір лікувальної та реабілітаційної тактики. Дані використовуються під час клінічних оглядів і динамічного спостереження за пацієнтами. Рівень ефективності – 100 %.

8. Зауваження, пропозиції: Рекомендовано для подальшого застосування у щоденній практиці лікарів-неврологів Медичного центру «Норімед».

Відповідальний за впровадження:

Лікар Медичного центру «Норімед» _____ /Касаткіна Н.Р./

Додаток Б11

ЗАТВЕРДЖУЮ
в.о. директора ТОВ «Оксфорд Медікал Захід»
О.І. Чорненька
«01» 07 2026 р.

Україна, м. Львів, вул. Генерала Чупринки Якова, 6
ТОВ "ОКСФОРД МЕДІКАЛ ЗАХІД"
37398906
тел.: +38032 245-00-00

№ 01/24

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Використання результатів дослідження для оцінки рівня депресії та тривоги у хворих на розсіяний склероз залежно від тяжкості перебігу захворювання за шкалою EDSS.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

3. Автор: аспірант кафедри неврології Майя Лафаренко.

4. Джерело інформації: Lafarenko M. Assessment of depression and anxiety in patients with multiple sclerosis depending on disease severity according to the EDSS. International Neurological Journal (Ukraine). 2025;21(1):30–5.

Доступно за посиланням: https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1148

5. Де і коли впроваджено: у клінічну практику ТОВ «Оксфорд Медікал Захід» для оцінки психоемоційного стану пацієнтів із розсіяним склерозом під час консультацій і спостереження.

6. Термін впровадження: січень-червень 2026.

7. Практичне значення впровадження: Застосування результатів роботи дає змогу комплексно оцінювати стан хворих на розсіяний склероз і вчасно виявляти ознаки депресії та тривоги, що допомагає індивідуально підбирати лікувальну та реабілітаційну тактику. Дані використовуються під час клінічних оглядів і динамічного спостереження за пацієнтами. Рівень ефективності: 100%.

8. Зауваження, пропозиції: Рекомендовано для подальшого застосування у щоденній практиці лікарів-неврологів ТОВ «Оксфорд Медікал Захід».

Відповідальний за впровадження:

в.о. директора ТОВ О.І. Чорненька

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ОКСФОРД МЕДІКАЛ ЗАХІД" 37398906 УКРАЇНА * м. ЛЬВІВ *