

О.І. Кальбус

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Вплив оксидативного стресу на клінічні прояви та якість життя пацієнтів із генералізованою формою міастенії

Мета — вивчити вплив показників оксидативного стресу на клінічні прояви міастенії, а також показники якості життя хворих. **Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження включено 147 хворих на генералізовану форму міастенії (середній вік — 53,0 року, 98 (66,7%) жінок та 49 (33,3%) чоловіків). Групу контролю для порівняння показників оксидативного стресу сформували 10 практично здорових осіб. Кількісну оцінку ступеня клінічних проявів міастенії проводили за шкалою кількісної оцінки міастенії (Qualitative Myasthenia Gravis Scale), втомлюваність — за шкалою втомлюваності (Fatigue Severity Scale), оцінку якості життя — за шкалою оцінки якості життя при міастенії (Myasthenia Gravis Quality of Life-15). Визначали рівень загального білка, сульфгідрильних груп, глутатіон-залежних ферментів (глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, глутатіон-S-трансферази), відновленого та окисненого глутатіону, білка теплового шоку масою 70 кДа (HSP70), а також нітротирозину як основного показника нітрозативного стресу. При математичній обробці даних використовували методи параметричної та непараметричної статистики. **Результати.** Тяжкий перебіг міастенії (вираженість оцінок за шкалою кількісної оцінки міастенії) мав прямі зв'язки з нітротирозином та окисненим глутатіоном, тоді як з іншими ферментами антиоксидантної системи визначено переважно наближені до сильних та сильні зворотні зв'язки (чим більший вміст білка, тим вищий рівень оксидативного стресу, тим тяжчий стан хворого). Для шкали кількісної оцінки міастенії найсильніший зв'язок визначено з глутатіонпероксидазою ($r=-0,78$; $p<0,001$), повсякденної активності та втомлюваності — з глутатіонредуктазою ($r=-0,69$ та $r=-0,54$ відповідно; $p<0,001$), якості життя — із сульфгідрильними групами та глутатіонредуктазою (однакові коефіцієнти кореляції ($r=-0,62$; $p<0,001$)). Сульфгідрильні групи сильним прямим зв'язком корелюють із відновленим глутатіоном ($r=0,83$; $p<0,001$), зворотним — з окисненим глутатіоном ($r=-0,80$; $p<0,001$). Сильний зв'язок зворотного напрямку визначено між нітротирозином та відновленим глутатіоном ($r=-0,71$; $p<0,001$), відновленим та окисненим глутатіоном ($r=-0,82$; $p<0,001$). HSP70 корелює як з глутатіонзалежними ферментами — глутатіонпероксидазою ($r=0,63$; $p<0,001$), глутатіонредуктазою ($r=0,68$; $p<0,001$), глутатіон-S-трансферазою ($r=0,50$; $p<0,001$), так і з показником нітрозативного стресу — нітротирозином ($r=-0,64$; $p<0,001$). Загалом коефіцієнт канонічної кореляції між показниками клініко-неврологічного стану хворих на міастенію та комплексом біохімічних показників, пов'язаний з оксидативним стресом, становить $R=0,85$ ($\chi^2=81,60$; $p<0,001$). **Висновки.** Показники оксидативного стресу впливають на розвиток генералізованої форми міастенії та ступінь її тяжкості, повсякденну активність хворих, ступінь їх втомлюваності та показники якості життя.

Ключові слова: міастенія, оксидативний стрес, нітрозативний стрес, повсякденна активність, якість життя.

Вступ

Міастенія — відносно нечасте автоімунне захворювання з невідомою етіологією, основна ланка патогенезу якого — ураження постсинаптичних мембран нервово-м'язових синапсів переважно внаслідок вироблення аутоантитіл до рецепторів ацетилхоліну або м'язовоспецифічної тирозинкінази. Існують дані про деяку роль у цьому процесі антитіл до титину (Кальбус О.І., 2019а; Engel A.G. (Ed.), 2012; Nagappa M. et al., 2019). Поширеність міастенії зростає протягом останніх десятиліть і варіює у різних країнах у межах 17–300 випадків на 1 млн населення на рік (Carr A.S. et al., 2010; Andersen A.J. et al., 2014; Blum S. et al., 2015; Breiner A. et al., 2015; 2016). Поширеність міастенії в Україні становить 5,16 випадку на 100 тис. населення на рік (Кальбус О.І., 2019б).

Міастенія, як більшість хронічних захворювань, може призводити до психоемоційних змін, зокрема розвитку депресії та посилення тривоги. Враховуючи перебіг захворювання, а саме чергування періодів поліпшення та погіршення стану хворих, воно може призводити до побутових, професійних, соціальних обмежень, що погіршує якість життя пацієнтів (Kulaksizoglu I., 2007; Blum S. et al., 2015; Breiner A. et al., 2016; Vinge L. et al., 2018).

Оксидативний стрес (ОС) спостерігається при багатьох захворюваннях і відіграє певну роль у патогенезі деяких з них. Зокрема встановлено його роль у розвитку запальних та автоімунних захворювань (Brambill D. et al., 2008). У деяких наукових роботах зазначають роль ОС у патогенезі міастенії, проте цей зв'язок вивчено недостатньо (Yang D. et al., 2016). Існують дані

про роль підвищення концентрації реактивного кисню, що може призводити до інактивації рецепторів ацетилхоліну та пошкодження їх структури (Venkatesham A. et al., 2005; Krishnaswamy A. et al., 2011).

Є дані про роль нітрозативного стресу (НС) при міастенії. Так, існують дані про підвищення концентрації дитирозину у пацієнтів як з очною, так і з генералізованою формою міастенії (ГФМ) (Adamczyk-Sowa M. et al., 2017).

Отже, роль показників ОС та НС у розвитку міастенії залишається не до кінця вивченою та потребує уточнення.

Мета — вивчити вплив показників ОС на клінічні прояви міастенії, а також показники якості життя хворих.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включено 147 хворих на ГФМ (середній вік 53,0 (37,0–65,0) року, 98 (66,7%) жінок та 49 (33,3%) чоловіків). Групу контролю для порівняння показників ОС сформували 10 практично здорових осіб.

Для оцінки клінічної форми, класу та підкласу міастенії використовували класифікацію американської фундації дослідження міастенії (Myasthenia Gravis Foundation of America — MGFA) (Engel A.G. (Ed.), 2012). Для кількісної оцінки ступеня клінічних проявів міастенії проводили оцінку за шкалою кількісної оцінки міастенії (Qualitative Myasthenia Gravis Scale — QMG). Повсякденну активність оцінювали за шкалою повсякденної активності при міастенії (Myasthenia Gravis — Activity of Daily Living — MG-ADL), втомлюваність — за шкалою втомлюваності (Fatigue Severity

Scale — FSS), оцінку якості життя — за шкалою оцінки якості життя при міастенії (Myasthenia Gravis Quality of Life-15 — MG-QoL-15) (Barohn R. et al., 1998; Wolfe G. et al., 1999; Jaretzki A. et al., 2000).

Хворим на міастенію та особам контрольної групи визначали рівень загального білка, сульфгідрильних (SH)-груп, глутатіонзалежних ферментів (глутатіонпероксидази — ГПО, глутатіонредуктази — ГР, глутатіон-S-трансферази — ГТ), відновленого (GSH) та окисненого (GSSG) глутатіону, білка теплового шоку (БТШ) масою 70 кДа (HSP70). Додатково визначали рівень нітритрозини як основного показника НС.

При математичній обробці даних використовували методи параметричної та непараметричної статистики. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмних продуктів «Microsoft Excel» («Microsoft Office 2016 Professional Plus») та «Statistica 6.1» («StatSoft Inc.»).

Результати та їх обговорення

Основні показники ОС серед обстежених наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Показники ОС, НС та БТШ у пацієнтів із ГФМ, М (SD)

Показник	Пацієнти із ГФМ (n=147)	Контрольна група (n=10)	p
SH-групи, ммоль/г білка	12,3 (2,28)	19,5 (2,57)	<0,001
ГПО, ммоль/(хв · г білка)	1,7 (0,73)	2,1 (0,56)	<0,001
ГР, ммоль/(хв · г білка)	0,9 (0,21)	0,9 (0,07)	<0,001
ГТ, ммоль/(хв · г білка)	1,4 (0,51)	1,4 (0,43)	<0,001
GSH, ммоль/л	16,4 (4,98)	28,7 (1,6)	<0,001
GSSG, ммоль/л	8,1 (2,22)	4,7 (0,57)	<0,001
HSP70, ум. од./г білка	16,7 (5,65)	13,6 (0,8)	<0,001
Нітритрозин, ум. од./г білка	12,3 (7,41)	5,8 (0,9)	<0,001

Показники ОС і БТШ корелюють із клініко-неврологічним станом хворих на міастенію, оціненим за шкалами QMG, MG-ADL, FSS та MG-QoL-15 (табл. 2).

Таблиця 2. Кореляційний зв'язок показників ОС і БТШ із тяжкістю стану хворих на ГФМ (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена r)

Показник	Шкали оцінки клініко-неврологічного стану пацієнтів							
	QMG		MG-ADL		FSS		MG-QoL-15	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SH-групи	-0,69	<0,001	-0,62	<0,001	-0,42	0,001	-0,62	<0,001
ГПО	-0,78	<0,001	-0,61	<0,001	-0,38	0,004	-0,49	<0,001
ГР	-0,74	<0,001	-0,69	<0,001	-0,54	<0,001	-0,62	<0,001
ГТ	-0,67	<0,001	-0,47	<0,001	-0,28	0,044	-0,44	0,001
GSH	-0,61	<0,001	-0,55	<0,001	-0,27	0,046	-0,38	0,004
GSSG	0,72	<0,001	0,65	<0,001	0,36	0,007	0,49	<0,001
HSP70	-0,65	<0,001	-0,56	<0,001	-0,33	0,013	-0,46	<0,001
Нітритрозин	0,59	<0,001	0,57	<0,001	0,46	<0,001	0,50	<0,001

Тяжкий перебіг міастенії (вираженість оцінок за шкалою QMG) мав прямі зв'язки з нітритрозином та GSSG, тоді як з іншими ферментами антиоксидантної системи визначено переважно на-

ближені до сильних та сильні зворотні зв'язки (чим вищий вміст білка, тим вищий рівень ОС, тим гірший стан хворого).

Для шкали QMG найсильніший зв'язок визначено з ГПО ($r=-0,78$; $p<0,001$), для MG-ADL — з ГР ($r=-0,69$ та $r=-0,54$ відповідно; $p<0,001$), для MG-QoL-15 — з SH-групами та ГР (однакові коефіцієнти кореляції $r=-0,62$; $p<0,001$).

Взаємозв'язки показників ОС, НС та БТШ у хворих на ГФМ представлені у табл. 3 та на рис. 1.

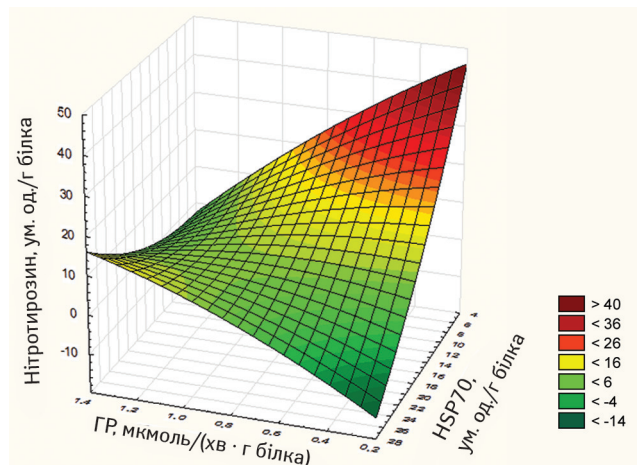


Рис. 1. Зв'язок між показниками ОС (ГР), НС (нітритрозин) та HSP70 у хворих на ГФМ

Загальний білок крові з числа досліджених ферментів корелює лише з нітритрозином ($r=0,34$; $p=0,005$), решта досліджених біохімічних показників корелюють між собою, винятком є відсутність зв'язку HSP70 та SH-групи ($p>0,05$). SH-групи сильним прямим зв'язком корелюють із GSH ($r=0,83$; $p<0,001$), зворотним — з GSSG ($r=-0,80$; $p<0,001$). Сильний зв'язок зворотного напрямку визначено між нітритрозином та GSH ($r=-0,71$; $p<0,001$), GSH та GSSG ($r=-0,82$; $p<0,001$). HSP70 корелює як з глутатіонзалежними ферментами — ГПО ($r=0,63$; $p<0,001$), ГР ($r=0,68$; $p<0,001$), ГТ ($r=0,50$; $p<0,001$), так і з показником НС — нітритрозином ($r=-0,64$; $p<0,001$). Отже, при ГФМ БТШ прямими зв'язками пов'язаний з показниками ОС, зворотними — НС (див. рис. 1).

Зазначимо, що парціальні коефіцієнти кореляції, які, на відміну від парних, очищені від впливу інших корелянтів, вказують на менш вагомий зв'язок між показниками ОС, НС та БТШ у хворих на ГФМ (табл. 4). Так, сильний зв'язок між SH-групами та GSSG мав середню силу після очищення від впливу інших чинників (парціальний $r=0,34$; $p=0,009$).

Таблиця 3. Кореляційна матриця взаємозв'язків показників ОС, НС та БТШ у хворих на ГФМ (коефіцієнти парної кореляції Пірсона r)

Показник	Загальний білок	SH-групи	ГПО	ГР	ГТ	GSH	GSSG	HSP70	Нітритрозин
Загальний білок		-0,13	-0,11	-0,21	-0,19	-0,09	0,06	-0,22	0,34*
SH-групи	-0,13		0,54*	0,49*	0,37*	0,83*	-0,80*	0,20	-0,60*
ГПО	-0,11	0,54*		0,65*	0,58*	0,62*	-0,69*	0,63*	-0,64*
ГР	-0,21	0,49*	0,65*		0,40*	0,50*	-0,67*	0,68*	-0,71*
ГТ	-0,19	0,37*	0,58*	0,40*		0,45*	-0,48*	0,50*	-0,49*
GSH	-0,09	0,83*	0,62*	0,50*	0,45*		-0,82*	0,30*	-0,71*
GSSG	0,06	-0,80*	-0,69*	-0,67*	-0,48*	-0,82*		-0,42*	0,68*
HSP70	-0,22	0,20	0,63*	0,68*	0,50*	0,30*	-0,42*		-0,64*
Нітритрозин	0,34*	-0,60*	-0,64*	-0,71*	-0,49*	-0,71*	0,68*	-0,64*	

* $p<0,05$
 $p\leq$ 0,001 0,01 0,025 0,05 0,1 0,15 0,2 0,35 0,5 1,0
 червоні відтінки — зворотні зв'язки
 сині — прямі

Таблиця 4. Парціальні кореляційні зв'язки показників ОС, НС та БТШ у хворих на ГФМ (коефіцієнти парціальної кореляції r)

Показник	Показники ОС, НС та БТШ															
	SH-групи		ГПО		ГР		ГТ		GSH		GSSG		HSP70		Нітритрозин	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SH-групи			0,01	0,919	0,09	0,511	0,02	0,911	0,42	0,001	-0,34	0,009	-0,24	0,071	-0,05	0,709
ГПО	0,01	0,919			0,15	0,277	0,25	0,062	0,16	0,221	-0,17	0,189	0,31	0,017	0,08	0,554
ГР	0,09	0,511	0,15	0,277			-0,16	0,223	-0,24	0,068	-0,35	0,007	0,34	0,010	-0,31	0,016
ГТ	0,02	0,911	0,25	0,062	-0,16	0,223			0,03	0,798	-0,08	0,547	0,23	0,085	-0,06	0,650
GSH	0,42	0,001	0,16	0,221	-0,24	0,068	0,03	0,798			-0,37	0,004	-0,16	0,231	-0,44	<0,001
GSSG	-0,34	0,009	-0,17	0,189	-0,35	0,007	-0,08	0,547	-0,37	0,004			-0,003	0,979	-0,09	0,484
HSP70	-0,24	0,071	0,31	0,017	0,34	0,010	0,23	0,085	-0,16	0,231	-0,003	0,979			-0,38	0,003
Нітритрозин	-0,05	0,709	0,08	0,554	-0,31	0,016	-0,06	0,650	-0,44	0,000	-0,09	0,484	-0,38	0,003		

ГТ статистично значуще не корелює із жодним з вивчених показників. ГПО корелює лише з HSP70 (парціальний $r=0,31$; $p=0,017$), GSH — з окисненим середнім зворотним зв'язком (парціальний $r=-0,37$; $p=0,004$).

Очищена залежність між HSP70 з глутатіонзалежними ферментами становила: з ГПО — парціальний $r=0,31$ ($p=0,017$), з ГР — $r=0,34$ ($p=0,010$), з ГТ — статистично значущий зв'язок відсутній ($p>0,05$).

Очищена кореляція БТШ з нітритирином теж менша — $r=-0,38$ ($p=0,003$), однак і за парціальними коефіцієнтами кореляції простежується взаємозв'язок між БТШ та показниками ОС у хворих на ГФМ (прямі зв'язки — збільшення одних призводить до збільшення інших) та з показниками НС (зворотні зв'язки — збільшення HSP70 супроводжується зменшенням нітритиризину).

Враховуючи наявність складних взаємозв'язків у групі показників ОС, НС, БТШ та у групі показників клініко-неврологічного стану хворих на міастенію, проведено канонічний кореляційний аналіз між двома зазначеними наборами показників, який дозволив визначити їх взаємний ступінь впливу. У результаті канонічного кореляційного аналізу розраховано чотири канонічні корені, з яких лише перший виявився статистично значущим ($p<0,001$) і аналізувався у подальшому (табл. 5).

Таблиця 5. Результати канонічного кореляційного аналізу між групою біохімічних показників (ОС, НС, БТШ) та клініко-неврологічними характеристиками хворих на ГФМ (шкали QMG, MG ADL, FSS та MG-QoL15)

Показник	Канонічні ваги	Факторна структура	Пояснена дисперсія	Спільна надмірність
Ліва множина показників (клініко-неврологічні характеристики)				
QMG	0,853	0,990		
MG-QoL15	0,143	0,728		
MG-ADL	0,037	0,810	100,0%	50,67%
FSS	0,038	0,588		
Права множина показників (біохімічні показники, пов'язані з ОС)				
Загальний білок	-0,034	0,205		
SH-групи	-0,092	-0,817		
ГПО	-0,280	-0,868		
ГР	-0,495	-0,934		
ГТ	-0,145	-0,652	74,45%	45,21%
GSH	0,260	-0,716		
GSSG	0,142	0,841		
HSP70	-0,099	-0,824		
Нітритиризин	0,145	0,803		

Отриманий канонічний корінь витягує 100% дисперсії з лівої множини показників (клініко-неврологічних характеристик) та 74,45% дисперсії — із правої множини показників (біохімічних показників, пов'язаних із ОС). Отже, змінні, включені у відповідні групи, здатні пояснити 100 та 74,45% відповідно своєї внутрішньогрупової мінливості.

Частка спільної надмірності показує, наскільки варіабельність показників однієї множини показників пояснюється іншою групою. Згідно з отриманими даними, визначено, що біохімічні показники, пов'язані з ОС, пояснюють 50,67% варіабельності клініко-неврологічного стану хворих на ГФМ; у свою чергу, біохімічна група білківих змінних пояснюється у 45,21% варіабельністю показників клініко-неврологічного обстеження хворих.

Канонічні ваги показують ступінь внеску відповідного показника у значення канонічної змінної. Найбільший внесок у групу показників лівої множини — клініко-неврологічних характеристик хворих на міастенію здійснюють шкали QMG та MG-QoL15, далі практично з однаковим внеском — FSS та MG-ADL.

У значенні канонічної змінної біохімічних показників, пов'язаних із ОС, найбільший внесок належить ГР та ГПО, далі в порядку зменшення — GSH, ГТ, нітритиризин, GSSG, HSP70, SH-групи та загальний білок.

Факторна структура (навантаження канонічних факторів) означають кореляції між канонічною змінною та окремими показниками з відповідної групи.

У лівій множині даних найбільший кореляційний зв'язок спостерігається між канонічною змінною клініко-неврологічних характеристик з шкалою QMG та MG-ADL. У правій множині — між канонічною змінною біохімічних показників з ГР, ГПО та GSSG.

Загалом коефіцієнт канонічної кореляції між показниками клініко-неврологічного стану хворих на міастенію та комплексом

біохімічних показників, пов'язаних з ОС, становить $R=0,85$ ($\chi^2=81,60$; $p<0,001$). Це дозволяє стверджувати про наявність сильного зв'язку між зваженими сумами клініко-неврологічних показників та зваженими сумами біохімічних показників (рис. 2) і дає підґрунтя для висновку про розвиток ОС у хворих на міастенію.

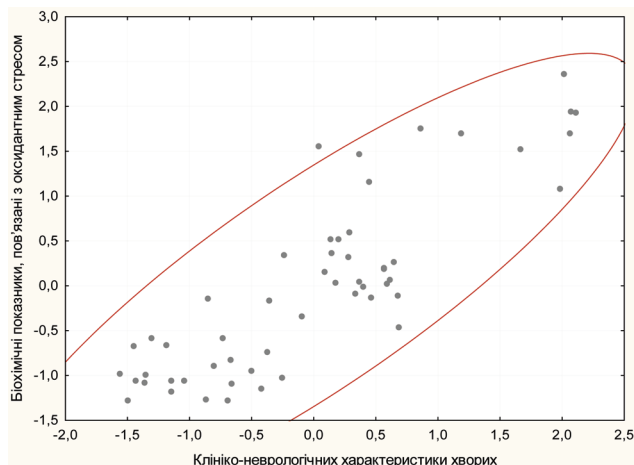


Рис. 2. Канонічний кореляційний взаємозв'язок між групою біохімічних показників (ОС, НС, БТШ) та клініко-неврологічними характеристиками хворих на ГФМ (шкали QMG, MG-ADL, FSS та MG-QoL15)

Висновки

1. Встановлено сильний зв'язок між зваженими сумами клініко-неврологічних та біохімічних показників, що дає підґрунтя для висновку про розвиток ОС у хворих на міастенію.
2. Тяжкий перебіг міастенії має прямі зв'язки з нітритирином та GSSG.
3. При ГФМ БТШ HSP70 пов'язаний прямими зв'язками з показниками ОС, зворотними — НС.
4. У значення канонічної змінної біохімічних показників, пов'язаних із ОС, найбільший внесок роблять ГР та ГПО, далі — у порядку зменшення — GSH, ГТ, нітритиризин, GSSG, HSP70, SH-групи та загальний білок.

Список використаної літератури

- Кальбус О.І. (2019a) Імунологічні маркери розвитку міастенії. Укр. мед. часопис, 2(2): 24–26 (<https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.130.140164>).
- Кальбус О.І. (2019b) Медико-статистичні та епідеміологічні характеристики поширеності міастенії в Україні. Укр. мед. часопис, 4(2): 42–45 (<https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.132.161828>).
- Adamczyk-Sowa M., Bieszczyk-Bedrejczuk E., Galiniak S. et al. (2017) Oxidative modifications of blood serum proteins in myasthenia gravis. J. Neuroimmunol., 305: 145–153 (<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.01.019>).
- Andersen J.B., Heldal A.T., Engeland A., Gilhus N.E. (2014) Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum, 198: 26–31 (<https://doi.org/10.1111/ane.12233>).
- Barohn R., McIntire D., Herbelin L. et al. (1998) Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score. Annals of the New York Academy of Sciences, 841(1): 769–772.
- Blum S., Lee D., Gillis D. et al. (2015) Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. J. Clin. Neurosci., 22(7): 1164–1169 (<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.022>).
- Brambilla D., Mancuso C., Scuderi M. et al. (2008) The role of antioxidant supplement in immune system, neoplastic, and neurodegenerative disorders: a point of view for an assessment of the risk/benefit profile. Nutrition J., 7(1) (<https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-29>).
- Breiner A., Widdifield J., Katzberg H. D. et al. (2016) Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. Neuromuscul. Dis., 26(1): 41–46 (<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.10.009>).
- Breiner A., Young J., Green D. et al. (2015) Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis. Neuroepidemiology, 44: 108–113 (<https://doi.org/10.1159/000375463>).
- Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. (2010) A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurology, 10: 46 (<https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>).
- Engel A.G. (Ed.) (2012) Myasthenia gravis and myasthenic disorders. Oxford University Press, Oxford, 304 p.

Jaretki A., Barohn R.J., Ernstoff R.M. et al. (2000) Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*, 55: 16–23.

Krishnaswamy A., Cooper E. (2011) Reactive oxygen species inactivate neuronal nicotinic acetylcholine receptors through a highly conserved cysteine near the intracellular mouth of the channel: implications for diseases that involve oxidative stress. *J. Physiol.*, 590(1): 39–47 (<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.214007>).

Kulaksizoglu I. (2007) Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis: aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, 21: 473–481 (<https://doi.org/10.2165/00023210-200721060-00004>).

Nagappa M., Mahadevan A., Gangadhar Y. et al. (2019) Autoantibodies in acquired myasthenia gravis: clinical phenotype and immunological correlation. *Acta Neurol. Scandinav.*, 139(5): 428–437.

Venkatesham A., Babu P.S., Sagar J.V., Krishna D.R. (2005) Effect of reactive oxygen species on cholinergic receptor function. *Indian J. Pharmacol.*, 37: 366–370.

Vinge L., Jakobsen J., Andersen H. (2018) Muscle weakness and functional disability in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 59(2): 218–223 (<https://doi.org/10.1002/mus.26356>).

Wolfe G., Herbelin L., Nations S. et al. (1999) Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*, 52(7): 1487–1487.

Yang D., Su Z., Wu S. et al. (2016) Low antioxidant status of serum bilirubin, uric acid, albumin and creatinine in patients with myasthenia gravis. *Int. J. Neurosci.*, 126(12): 1120–1126 (<https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1134526>).

Влияние оксидативного стресса на клинические проявления и качество жизни пациентов с генерализованной формой миастении

А.И. Кальбус

Резюме. Цель — изучить влияние показателей оксидативного стресса на клинические проявления миастении, а также на показатели качества жизни больных. Объект и методы исследования. В исследование включено 147 больных генерализованной формой миастении (средний возраст — 53,0 (37,0–65,0) года, 98 (66,7%) женщин и 49 (33,3%) мужчин). Группу контроля для сравнения показателей оксидативного стресса составили 10 практически здоровых лиц. Количественную оценку степени клинических проявлений миастении проводили по шкале количественной оценки миастении (Qualitative Myasthenia Gravis Scale), утомляемость — по шкале утомляемости (Fatigue Severity Scale), оценку качества жизни — по шкале оценки качества жизни при миастении (Myasthenia Gravis Quality of Life-15). Определяли уровень общего белка, сульфгидрильных групп, глутатионзависимых ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы), восстановленного и окисленного глутатиона, белка теплового шока массой 70 кДа (HSP70), а также нитротирозина как основного показателя нитрозативного стресса. При математической обработке данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Результаты. Тяжелое течение миастении (по шкале количественной оценки миастении) имело прямые связи с нитротирозином и окисленным глутатионом, тогда как с другими ферментами антиоксидантной системы определялись преимущественно приближенные к сильным и сильные обратные связи (чем выше содержание белка, тем более высокий уровень оксидативного стресса, тем хуже состояние здоровья больного). Для количественной шкалы миастении сильнейшая связь определялась с глутатионпероксидазой ($r=-0,78$; $p<0,001$), для шкалы повседневной активности и шкалы усталости — с глутатионредуктазой ($r=-0,69$ и $r=-0,54$ соответственно; $p<0,001$), для качества жизни — с сульфгидрильными группами и глутатионредуктазой (одинаковые коэффициенты корреляции $r=-0,62$; $p<0,001$). Сульфгидрильные группы сильной прямой связью коррелируют с восстановленным глутатионом ($r=0,83$; $p<0,001$), обратной — с окисленным глутатионом ($r=-0,80$; $p<0,001$). Сильная обратная связь определялась между нитротирозином и восстановленным глутатионом ($r=-0,71$; $p<0,001$), восстановленным и окисленным глутатионом ($r=-0,82$; $p<0,001$). HSP70 коррелирует как глутатионзависимыми ферментами — глутатионпероксидазой ($r=0,63$; $p<0,001$), глутатионредуктазой ($r=0,68$; $p<0,001$),

глутатион-S-трансферазой ($r=0,50$; $p<0,001$), так и с показателем нитрозативного стресса — нитротирозином ($r=-0,64$; $p<0,001$). В целом коэффициент канонической корреляции между показателями клинико-неврологического состояния больных миастенией и комплексом биохимических показателей, связанных с оксидативным стрессом, составляет $R=0,85$ ($\chi^2=81,60$; $p<0,001$). Выводы. Показатели оксидативного стресса влияют на развитие генерализованной формы миастении и степень ее тяжести, а также на повседневную активность больных, степень их усталости и показатели качества жизни.

Ключевые слова: миастения, оксидативный стресс, нитрозативный стресс, повседневная активность, качество жизни.

Influence of oxidant stress on clinical manifestations and quality of life in patients with generalized myasthenia gravis

O.I. Kalbus

Summary. The aim was to study the effect of oxidative stress indicators on the clinical manifestations of myasthenia gravis, as well as on the quality of life of patients. Materials and methods. The study included 147 patients with generalized myasthenia gravis (mean age 53.0 (37.0–65.0) years, 98 (66.7%) women and 49 (33.3%) men). 10 almost healthy individuals formed a control group to compare oxidative stress indicators. To quantify the clinical manifestations of myasthenia gravis, patients were assessed using the Qualitative Myasthenia Gravis Scale, and fatigue was assessed using the Fatigue Severity Scale. Quality of life was assessed using the Myasthenia Gravis Quality of Life-15 scale. The level of total protein, sulfhydryl groups, glutathione-dependent enzymes (glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase), reduced and oxidized glutathione, heat shock protein with a mass of 70 kDa (HSP70) and nitrotyrosine as the main indicator of nitrosine stress were determined. For mathematical data processing, methods of parametric and nonparametric statistics were used. Results. The severe course of myasthenia gravis (according to the Qualitative Myasthenia Gravis Scale) had direct connections with nitrotyrosine and oxidized glutathione, while with other enzymes of the antioxidant system, mostly direct and strong correlations were determined (the higher the protein content, the higher the level of oxidative stress, the worse the condition of the patient with myasthenia). For the Qualitative Myasthenia Gravis Scale, the strongest association was determined with glutathione peroxidase ($p=-0.78$; $p<0.001$), for the Myasthenia Gravis — Activity of Daily Living Scale and the Fatigue Severity Scale — with glutathione reductase ($p=-0.69$ and $p=-0.54$ respectively; $p<0.001$), for the Myasthenia Gravis Quality of Life-15 scale — with sulfhydryl groups and glutathione reductase (both $p=-0.62$; $p<0.001$). Sulfhydryl groups had a strong direct correlation with reduced glutathione ($r=0.83$; $p<0.001$), and the reverse one with oxidized glutathione ($r=-0.80$; $p<0.001$). Strong feedback was determined between nitrotyrosine and reduced glutathione ($r=-0.71$; $p<0.001$), reduced and oxidized glutathione ($r=-0.82$; $p<0.001$). HSP70 correlates with both glutathione-dependent enzymes — glutathione peroxidase ($r=0.63$; $p<0.001$), glutathione reductase ($r=0.68$; $p<0.001$), glutathione-S-transferase ($r=0.50$; $p<0.001$), and with an indicator of nitrosine stress — nitrotyrosine ($r=-0.64$; $p<0.001$). In general, the coefficient of canonical correlation between the indicators of the clinical and neurological state of patients with myasthenia gravis and the complex of biochemical parameters associated with oxidative stress is $R=0.85$ ($\chi^2=81.60$; $p<0.001$). Conclusions. Indicators of oxidative stress affect the development of generalized myasthenia gravis and its severity, and also have an impact on the daily activity of patients, their level of fatigue, and quality of life indicators.

Key words: myasthenia gravis, oxidative stress, nitrosine stress, daily activity, quality of life.

Адреса для листування:

Кальбус Олександр Іванович
49044, Дніпро, вул. Вернадського, 9
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
кафедра неврології
E-mail: kalbus.dp@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0796-4825

Одержано 14.12.2019