

THE ROLE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AND INTERLEUKIN-6 IN THE FORMATION OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

osteslenko.int15@knmu.edu.ua

This study analysed the relationship between levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and pro-inflammatory interleukin-6 (IL-6) and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis (MS) with different disease durations. The study included 72 patients with relapsing-remitting MS, who were divided into three groups depending on the duration of the disease: Group 1 - 27 patients with a disease duration of up to 5 years, Group 2 - from 5 to 10 years (23 patients), Group 3 - over 10 years (22 patients). The neurocognitive status of patients was assessed using the MoCA, SDMT and PASAT-3 tests, and the serum levels of BDNF and IL-6 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The results showed that in patients with MS, the formation of cognitive impairment (as assessed by the MoCA, SDMT, and PASAT-3 scores) was associated with a decrease in serum BDNF and an increase in IL-6 levels. In particular, a positive correlation was found between BDNF levels and cognitive test scores (MoCA $r=0.61$, $p=0.000$; SDMT $r=0.668$, $p=0.000$ and PASAT-3 $r=0.634$, $p=0.000$), while IL-6 levels were negatively correlated with cognitive scores (MoCA $r=-0.417$, $p=0.000$; SDMT $r=-0.532$, $p=0.000$ and PASAT-3 $r=-0.415$, $p=0.000$). These results confirm the importance of neurotrophic and inflammatory dysfunction in the development of cognitive impairment in patients with MS.

Key words: multiple sclerosis, cognitive impairment, neurocognitive testing, BDNF, interleukin-6.

Connection of the publication with planned research works.

The article is a fragment of the planned research work of Kharkiv National Medical University, "The role of neurotrophic and inflammatory factors in the formation of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis", state registration number 0123U104329.

Introduction.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system of demyelinating genesis that is constantly progressing and affects people of predominantly young age [1]. There are about 21,000 patients with multiple sclerosis in the Ukrainian population, and every year, the number of "young" and deeply disabling patients is steadily increasing [2].

Inflammatory processes are observed in patients at almost all stages of MS development. According to some authors, inflammatory processes play a significant role in the pathogenesis of MS, causing the destruction of the myelin sheath and axonal damage due to the release of proinflammatory cytokines, particularly interleukin-6 (IL-6) [3].

These pathological processes can occur both within and around multiple focal lesions of the brain and spinal cord, exacerbating demyelination processes in cerebral and spinal structures associated with the formation of inflammatory infiltrates, the development of reactive gliosis and axonal damage [4].

Neurotrophic factors, in particular brain-derived neurotrophic factor (BDNF), play an important role in modulating existing inflammatory processes in nervous tissue, which provides a protective mechanism of neuroprotection in patients with MS [5, 6]. BDNF plays a key role in neuroplasticity and neuronal survival and also promotes myelin repair after damage, with the participation of the immune system [5, 6].

A characteristic feature of MS is the simultaneous involvement of several parts of the nervous system, which leads to a wide range of different disorders. The main clinical syndromes observed in patients with MS and their

percentage of frequent occurrence are pyramidal syndrome (31.34%), motor disorders (paresis) – (49.25%), cerebellar ataxia syndrome (58.21%), pelvic organ dysfunction (17.91%), sensory disorders – (56.71%), visual disorders – (46.27%), cranial innervation disorders (stem disorders) – 14.92%, mental disorders (anxiety, depression) – (16.42%) [7].

Recently, the attention of physicians has been drawn to cognitive impairment, which occurs quite often and is found in approximately 50-70% of patients with MS [8]. Cognitive impairment in MS can be manifested by a decrease in the speed of information processing, a reduction in the volume of short-term (working) memory (including learning difficulties, forgetfulness, especially recall of recently memorised information), impaired executive functions and deficit of complex attention [9]. To identify cognitive impairment, patients with MS require a thorough interview and neurocognitive testing. Typically, standard neurocognitive tests such as the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) are used for this purpose [10, 11].

The SDMT is a simple and quick (90 seconds) test to determine the speed of information processing, attention, and memory. Within the specified time, the patient must match numbers with the corresponding symbols [10, 12]. The PASAT-3 test allows us to assess the volume of working memory, information processing speed, concentration, and the ability to solve the proposed tasks [11, 12]. Literature data and our own studies have demonstrated the diagnostic value of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) in assessing the state of cognitive functions, such as memory, attention, visuospatial, verbal and executive functions, in patients with MS [13, 14].

Recent studies have shown the important role of neurotrophic and pro-inflammatory factors in the formation of cognitive impairment in MS [15]. Under the influence of pro-inflammatory interleukin-6, inflammatory processes increase, oxidative stress develops, and

neurogenerative processes occur in the brain micro-environment, which leads to cognitive deterioration in patients with MS. At the same time, BDNF, due to its neuroprotective effect, can support cognitive functions, mainly in terms of attention and information processing speed [16].

It is essential to understand the pathophysiological relationships between neurotrophic processes (serum BDNF) and inflammatory processes (pro-inflammatory interleukin-6), their impact on cognitive impairment and the relationship with disease duration in patients with MS. By studying these pathophysiological processes in the body, new biochemical markers for early diagnosis, course, and therapeutic strategies for the treatment of patients with MS can be developed.

The aim of the study.

To determine the relationship between blood levels of BDNF and interleukin-6 and cognitive impairment in patients with MS with different disease duration.

Object and research methods.

We examined 72 patients from the Kharkiv region who were inpatients in the neurological department No. 1 of the CNPE "RCH" of KhRC, with a diagnosis of relapsing-remitting MS according to the criteria of McDonald (2018).

The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University. It was conducted with respect for human rights in accordance with Ukraine's current legislation and the Declaration of Helsinki for the Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects. All patients provided informed, voluntary consent to participate in the study.

Patients were divided into three groups depending on the duration of the disease: Group 1 included 27 patients with a disease duration of up to 5 years (15 women and 12 men), the average age of patients was 36.5 ± 2.1 years; Group 2 included 23 patients with the disease duration from 5 to 10 years (16 women and 7 men), the average age of patients was 40.4 ± 1.1 years; Group 3 included 22 patients with the disease duration of more than 10 years (13 women and 9 men), the average age of patients was 48.2 ± 1.8 years.

The control group comprised 30 practically healthy individuals of comparable age and gender.

All patients in this study underwent a thorough neurological, neuropsychological, and biochemical examination. The severity of MS was assessed using the J. Kurtzke Disability Status Scale (EDSS). The degree of disability according to the EDSS scale in patients of group 1 ranged

from 1 to 5 points, and the average score was 2.42 ± 1.26 ; in group 2, the range was from 1.5 to 7 points, the average score was 3.47 ± 1.29 ; in group 3, the range was from 2.5 to 6 points, the average EDSS score was 4.36 ± 1.28 .

The SDMT, PASAT-3, and MoCA tests were used to assess cognitive processes in patients.

The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to determine the content of BDNF and interleukin-6 (IL-6) in the blood serum. Biological material, namely blood, was collected for biochemical testing under sterile conditions. In the morning, on an empty stomach, the ulnar vein of either arm was punctured in healthy people and patients with MS. Venous blood was obtained in an amount of 5 ml and immediately collected in sterile K2 EDTA VACUTAINER tubes (BD Vacutainer, China). The blood was settled and centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes using a Universal 320R centrifuge to obtain serum. Serum from healthy subjects and patients with MS was separated and put into several microtubes (ependorf, 1.5 ml) to avoid the effect of repeated thawing cycles. Blood serum collected from patients with MS and healthy subjects was stored in microtubes at -51°C in a Haier (China) low-temperature freezer at the Department of Biological Chemistry of Kharkiv National Medical University. Blood samples were thawed immediately before the ELISA. Serum levels were measured using the appropriate instructions for the test systems. To determine the content of interleukin-6 in the blood serum, an ELISA kit (Labor Diagnostika Nord, Germany) was used. The serum BDNF content was determined using the diagnostic test system "Human BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Elisa Kit" (Elabscience, USA).

The results were statistically processed using STATISTICA 12.0 software, which used Pearson and Spearman correlation analysis, nonlinear regression analysis (fixed nonlinear regression), and scatter plots.

Research results and their discussion.

The table presents the serum levels of BDNF and interleukin-6 in the control group and in patients with MS, depending on the duration of the disease.

A study of the levels of BDNF and interleukin-6 in the blood serum of patients with MS revealed that the content of brain-derived neurotrophic factor was statistically significantly reduced, while the level of interleukin-6 in the blood, on the contrary, increased in all patients, depending on the duration of the disease.

A detailed analysis of the serum BDNF content showed that all patients with MS had a significant decrease in this indicator.

Thus, in patients with MS in group 1, compared with the control group, there was a statistically significant decrease in the serum BDNF content by 61.22%, in patients in group 2 – by 63.2%, and in group 3 a more significant decrease in the BDNF level by 74.9% was determined.

We analysed the results of BDNF content in the blood serum of all examined patients with MS (72 patients) and formed scatter plots of this indicator. At the same time, a moderate negative correlation was observed for the blood content of BDNF: Pearson's linear correlation coefficient $r = -0.375$; $p = 0.0012$ and Spearman's $R_s = -0.235$; $p = 0.047$.

We also calculated the coefficients of the ratio of BDNF content in the blood of patients

Table – The content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and interleukin-6 in the blood serum of control group and patients with multiple sclerosis, (M $\pm$ m)

Research indicators	Control (n=30)	First group (n=27)	Second group (n=23)	Third group (n=22)
BDNF, pg/ml	335,84 $\pm$ 19,97	130,23 $\pm$ 11,49 $p < 0,001$ $p_3 = 0,024$ $p_2 > 0,05$	123,72 $\pm$ 9,08 $p < 0,001$ $p_3 = 0,0276$	84,24 $\pm$ 11,98 $p < 0,001$ $p_1 = 0,024$ $p_2 = 0,0276$
Interleukin-6, pg/ml	14,66 $\pm$ 0,61	29,79 $\pm$ 2,49 $p < 0,001$ $p_3 = 0,0448$ $p_2 > 0,05$	31,62 $\pm$ 4,41 $p < 0,001$ $p_3 = 0,0367$	44,56 $\pm$ 5,7 $p < 0,001$ $p_1 = 0,0448$ $p_2 = 0,0367$

Notes: p – compared to the control; p_1 – compared to the first group; p_2 – compared to the second group; p_3 – compared to the third group.

with different disease duration to the BDNF content in the control group, where k_1 is the ratio of BDNF content in the blood of patients in group 1 to this indicator in the control group; k_2 is the ratio of BDNF content in the blood of patients in group 2 to the indicator in the control group and k_3 is the ratio of BDNF content in the blood of patients in group 3 to the indicator in the control group. Thus, k_1 is 0.38, $k_2=0.36$, and $k_3=0.25$. More significant changes in this coefficient, namely the difference ($k_3-k_1= -0.13$), were observed in patients of group 3 compared with k in groups 1 and 2. That is why a longer duration of the disease (more than ten years) has the most significant effect on the blood content of BDNF.

The content of interleukin-6 in the blood of patients with MS, depending on the duration of the disease, showed that the level of this proinflammatory cytokine almost doubled at the beginning of the disease, the concentration remained almost unchanged up to 10 years of the disease, and in group 3 (patients with a disease duration of more than ten years) it increased significantly again.

When compared with the level of IL-6 in the blood of the control group, an increase in the level of proinflammatory cytokine was observed in all patients with MS. IL-6 in the blood of patients in group 1 increased by 103.2%, in patients in group 2 – by 115.7%, and in patients in group 3 – a significant increase in blood levels, namely by 204% compared to the concentration of IL-6 in the control group. Moreover, there was a significant increase in IL-6 in patients in group 3 compared to group 1 – by 49.6% and group 2 – by 40.9%. There were no statistically significant changes in the content of IL-6 in the blood of patients with MS in the first and second groups.

Depending on the duration of the disease, the data on the content of interleukin-6 in the blood of 72 patients with MS were analysed, and scatter plots of this indicator were formed. A moderate positive Pearson's correlation ($r=0.317$; $p=0.007$) and Spearman's correlation ($R_s= -0.232$; $p=0.049$) were observed for the blood IL-6 content.

Similarly, we calculated the correlation coefficients for the content of interleukin-6 in the blood of patients with different disease duration to the content of this indicator in the control group, where k_1 is the ratio of the content of IL-6 in the blood of patients in group 1 to the control group; k_2 is the ratio of the content of IL-6 in the blood of patients in group 2 to the control group and k_3 is the ratio of the content of IL-6 in the blood of

patients in group 3 to the corresponding indicator in practically healthy people. The following coefficients were calculated: k_1 equals 2.03, $k_2=2.15$, and $k_3=3.03$. Also, we see more significant changes between the indicators in patients with MS of the third group ($k_3-k_1=1.0$; $k_3-k_2=1.12$).

The coefficients of the corresponding ratios between the content of BDNF in the blood to the content of interleukin-6 were calculated to indicate at what stage of the disease which process prevails: neurodegenerative or inflammatory. The coefficients of the corresponding ratios between the content of BDNF to the content of interleukin-6 in the blood (BDNF/IL-6) were: for group 1 – 4.37, for group 2 – 3.91, for group 3 – 1.89, for the control group – 22.9.

Thus, in patients with MS of all studied groups, there was a significant decrease in the BDNF/IL-6 ratio compared to the control group: 5.24 times for patients in group 1, 5.85 times for patients in group 2, and 12.11 times for patients in group 3. The obtained results indicated a significant decrease in the concentration of BDNF in the blood for each unit to increased the proinflammatory cytokine interleukin-6. In the future, to predict the development of cognitive dysfunction in patients with MS, it is necessary to consider the BDNF/IL-6 ratio: the lower the ratio, the more severe cognitive dysfunction can be observed in patients with MS.

Summarising the results of cognitive function testing in all groups of patients with MS, a significant decrease in the scores of all tests (MoCA, SDMT and PASAT-3) was determined. The worst test results were obtained in patients of group 3, which coincided with the lowest value of the BDNF/IL-6 ratio.

Thus, in patients of group 1, the average score on the MoCA scale was 22.6 ± 0.8 , which is 20.4% lower compared to the control group (in the control group, it was 28.7 ± 0.2 points). In patients of group 2, the average MoCA score was 22.7 ± 0.8 , which did not differ from the average score in groups 1 and 3 but was 20.1% lower than the corresponding score in the control group. In group 3, the mean MoCA score was the lowest among all studied patients with MS and was 21.6 ± 0.8 , which was significantly different from the average score in the control group; namely, it was 23.9% lower and did not differ from the average score in patients from groups 1 and 2.

If we look at the scatter plots of BDNF and interleukin-6 levels with cognitive scores obtained by the MoCA test not only from MS patients with different

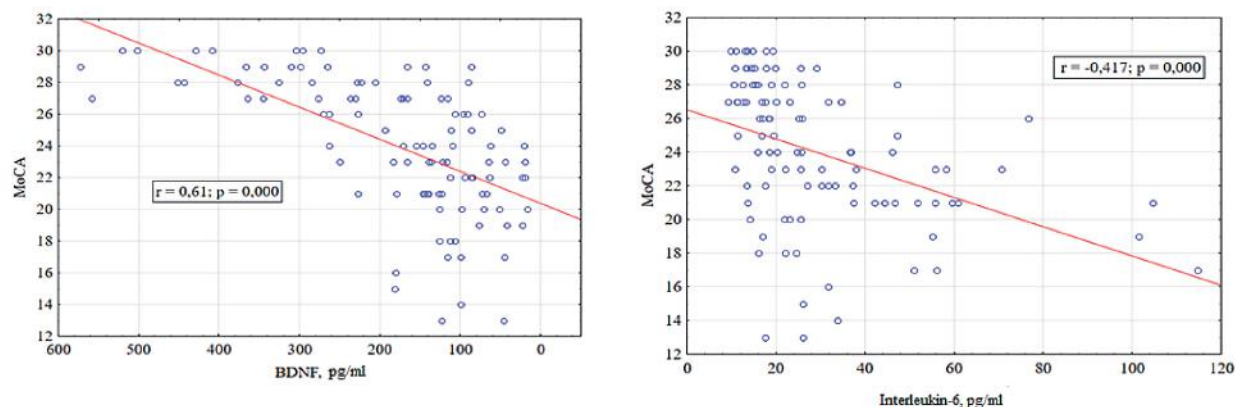


Figure 1 – Scatter plot of BDNF and interleukin-6 levels and cognitive performance on the MoCA scale.

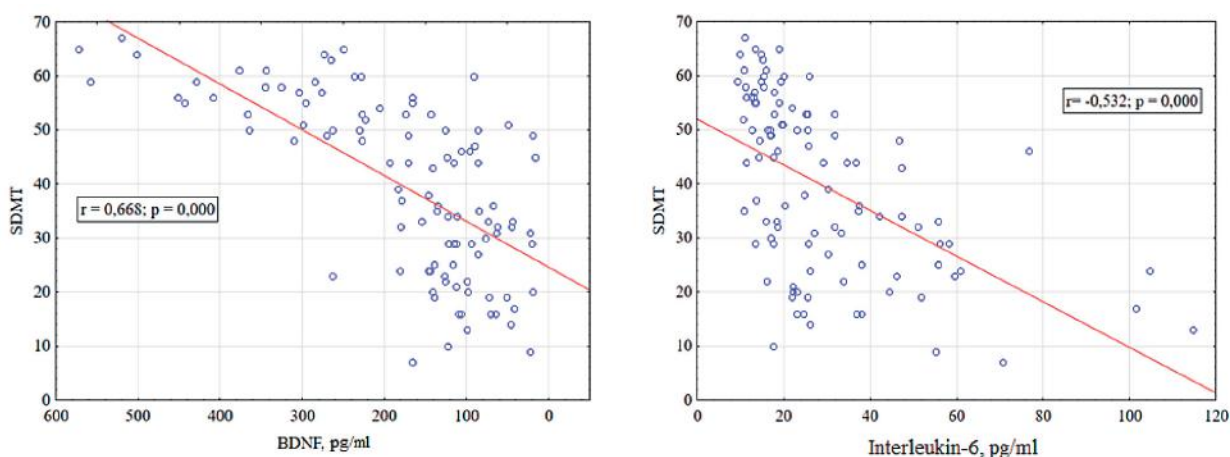


Figure 2 – Scatter plot of BDNF and interleukin-6 levels and cognitive performance on the SDMT scale.

disease duration but also from the control group, we find significant correlations between them (fig. 1).

According to the SDMT test in the control group, the average number of processed signs was 57.1 ± 0.9 , of which 56.3 ± 0.9 were correct and 1.40% were errors. In group 1, according to the SDMT test, the average number of processed signs decreased to 35.2 ± 2.7 , which is 38.3% lower than the control group, of which 34.3 ± 2.7 were correct, which is probably 39.1% less than in practically healthy people.

In group 2, the average number of processed signs in the SDMT test was 35.3 ± 2.6 (38.2% lower than in the control group), of which 34.1 ± 2.6 were correct, which is 39.4% lower than in practically healthy people. The test results obtained in patients of group 2 did not differ from those of group 1.

In group 3, the lowest average number of processed signs by the SDMT test was 26.5 ± 2.5 (which is 52.9% lower than the corresponding indicator in healthy people), of which only 25.3 ± 2.5 were correct, which is 55.06% lower than the corresponding indicator in the control group. The number of processed signs in the SDMT test was 24.7% and 24.9% lower than in the first and second groups, respectively.

According to the PASAT-3 test, the results in the control group were 56.8 ± 0.5 signs, errors – 1.93 ± 0.5 , and omissions – 1.12 ± 0.4 . In patients of group 1, the result of the PASAT-3 test was 34.3 ± 2.0 , which is 39.6% lower than in the control group, errors – 13.93 ± 6.2 and omissions – 11.81 ± 6.0 , which is significantly 7.2 and 10.5

times higher than the corresponding values in the control group.

In patients of group 2, the PASAT-3 test result was 35.7 ± 3.0 , which is 37.1% lower than in the control group; errors 13.65 ± 8.6 , and omissions 10.65 ± 9.2 , which are significantly 7.1 and 9.5 times higher than the corresponding values in the control group and almost equal to the values obtained in group 1.

In patients of group 3, the result was 27.1 ± 2.7 , which is 52.3% lower than in the control group; errors 18.27 ± 9.1 , and omissions 14.5 ± 11.7 , which were most significantly 9.5 and 12.9 times higher than in the control group and differed from the results obtained in groups 1 and 2 of patients with MS.

If we look at the scatter plot of blood BDNF and interleukin-6 levels with the mean cognitive scores obtained by SDMT and PASAT-3 tests not only for patients with MS but also for the control group (72 patients + 30 controls), we can observe correlations between them (fig. 2, fig. 3).

A detailed analysis of the graphical representations of the obtained cognitive indices on the MoCA, SDMT, and PASAT-3 scales reveals that such disorders repeat changes in the serum levels of BDNF and IL-6 in patients with MS who have different disease durations. It is a significant decrease in BDNF content against the background of increased IL-6 that is accompanied by a weakening of cognitive abilities in patients with MS with different disease duration.

Statistical analysis showed that the relationships between blood levels of BDNF, interleukin-6 and

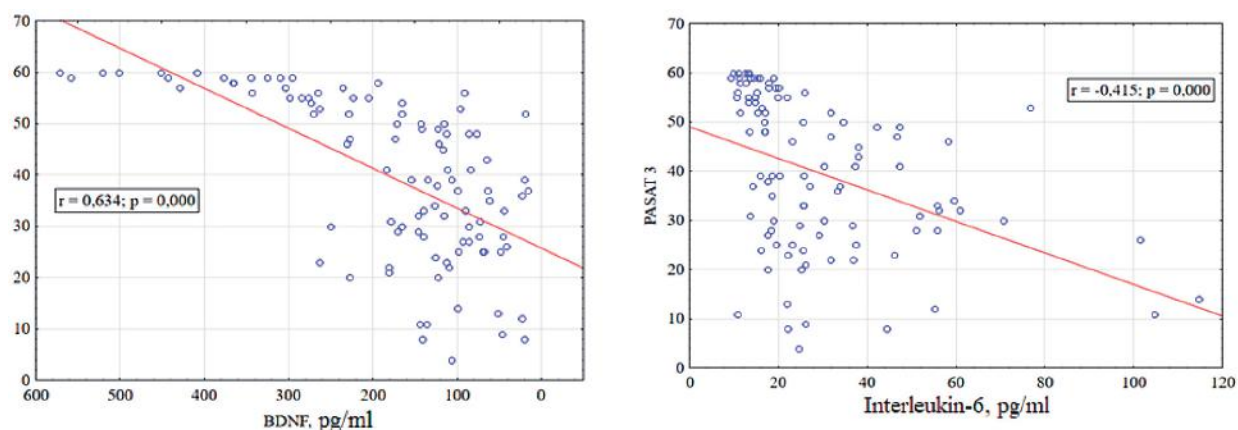


Figure 3 – Scatter plot of BDNF and interleukin-6 levels and cognitive performance according to PASAT-3.

cognitive performance on the MoCA, SDMT and PASAT-3 scales for 102 observations (72 patients with MS + 30 controls) were nonlinear. That is why we used nonlinear regression analysis methods, namely fixed nonlinear regression. The results showed that only 40% of the variability in cognitive performance was due to the influence of BDNF and IL-6, as evidenced by the presence of determination coefficients for all test scores on the MoCA, SDMT and PASAT-3 scales in the range of 0.4-0.42. Thus, the pathogenesis of cognitive impairment in MS is multifactorial, in which increased inflammatory processes and depletion of neuroprotective capabilities play a particular role.

Conclusions.

A correlation analysis was performed between BDNF and interleukin-6 in the serum of healthy people and patients with MS with different disease duration and cognitive dysfunction scores: MoCA, PASAT-3, SDMT. The results showed the dependence of neurocognitive assessment on the content of biochemical markers in the blood. To predict the development of cognitive

dysfunction in patients with MS, it was proposed to determine the BDNF/IL-6 ratio.

The pathogenesis of cognitive impairment in MS is multifactorial, in which increased inflammatory processes and depletion of neuroprotective capabilities play a particular role.

Despite the existing literature data, our results on the role of BDNF and proinflammatory interleukin-6 in the development of cognitive impairment in MS require further study, which will allow us to deepen our understanding of the pathogenetic mechanisms of these disorders in MS and develop algorithms for early diagnosis and prognosis of cognitive dysfunction in patients with MS.

Prospects for further research.

It will be a more detailed understanding of the pathogenetic mechanisms of interaction between BDNF and proinflammatory interleukin-6 in the development of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis, as well as the development of new methods of early diagnosis and therapeutic strategies.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-263-273

УДК 616.832-004.2:616.89-008.46/.47]-078

Тесленко О. С., Товажнянська О. Л.

РОЛЬ МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 У ФОРМУВАННІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)

osteslenko.int15@knmu.edu.ua

У цьому дослідженні було проаналізовано зв'язок між рівнями нейротрофічного фактора (BDNF) та прозапального інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з когнітивними порушеннями у пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) з різною тривалістю захворювання. Дослідження включало 72 пацієнти з рецидивуючо-ремітуючим типом РС, які були розділені на 3 групи залежно від тривалості захворювання: 1 група - 27 пацієнтів із тривалістю захворювання до 5 років, 2 група – від 5 до 10 років (23 пацієнти), 3 група - понад 10 років (22 пацієнти). За допомогою тестів MoCA, SDMT та PASAT-3 оцінювали нейрокогнітивний статус хворих, а методом твердофазного імуоферментного аналізу визначали вміст рівня BDNF та ІЛ-6 у сироватці крові. Отримані результати довели, що у пацієнтів з РС формування когнітивних порушень (за бальною оцінкою за шкалами MoCA, SDMT, PASAT-3) було пов'язане зі зниженням вмісту в сироватці крові BDNF та підвищенням рівню ІЛ-6. Зокрема, виявлена позитивна кореляція між рівнями BDNF та оціночними балами когнітивних тестів (MoCA $r=0,61$, $p=0,000$; SDMT $r=0,668$, $p=0,000$ та PASAT-3 $r=0,634$, $p=0,000$), тоді як рівні ІЛ-6 негативно корелювали з когнітивними показниками (MoCA $r=-0,417$, $p=0,000$; SDMT $r=-0,532$, $p=0,000$ та PASAT-3 $r=-0,415$, $p=0,000$). Ці результати підтверджують важливість порушення нейротрофічних та посилення запальних процесів у розвитку когнітивних порушень у хворих на РС.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні порушення, нейрокогнітивне тестування, BDNF, інтерлейкін-6.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Роль нейротрофічних факторів та факторів запалення у формуванні когнітивної дисфункції у хворих на розсіяний склероз», номер державної реєстрації 0123U104329.

Вступ.

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне захворювання центральної нервової системи, демієлінізуючого генезу, що невпинно прогресує та вражає людей переважно молодого віку [1]. Серед української популяції нараховується близько 21 тисячі пацієнтів із

розсіяним склерозом, і кожного року показник «молодої» та глибоко інвалідизуючої хвороби невпинно збільшується [2].

Практично на всіх стадіях розвитку РС в організмі хворих спостерігається наявність запальних процесів. За думкою деяких авторів, у патогенезі РС запальні процеси відіграють значну роль, викликаючи руйнування мієлінової оболонки та пошкодження аксонів за умов вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [3].

Ці патологічні процеси можуть виникати як все-редині, так і навколо множинних фокальних вогнищ ураження речовини головного та спинного мозку, посилюючи процеси демієлінізації в церебральних та

спінальних структурах, асоційованих з формуванням запальних інфільтратів, розвитком реактивного гліозу та пошкодженням аксонів [4].

Важливу роль в модулюванні наявних запальних процесів у нервовій тканині відіграють нейротрофічні фактори, зокрема нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF), який забезпечує захисний механізм нейропротекції у пацієнтів з РС [5, 6]. BDNF відіграє ключову роль у нейропластичності та виживанні нейронів, а також сприяє відновленню мієліну після пошкодження, за участі імунної системи [5, 6].

Характерною особливістю перебігу РС є одночасне ураження декількох відділів нервової системи, що призводить до широкого спектру різноманітних порушень. Основними клінічними синдромами, які спостерігаються у пацієнтів з РС та їх відсоткове співвідношення за частою зустрічальності є: пірамідний синдром (31,34%), моторні порушення (парези) – (49,25%), мозочково-атактичний синдром (58,21%), порушення функції тазових органів (17,91%), сенсорні порушення – (56,71%), зорові порушення – (46,27%), порушення черепної іннервації (стовбурові порушення) – 14,92%, психічні порушення (тривога, депресія) – (16,42%) [7].

Останнім часом, увагу лікарів привертають когнітивні порушення, які виникають досить часто та зустрічаються приблизно у 50-70% пацієнтів з РС [8]. Когнітивні порушення при РС можуть проявлятися зниженням швидкості обробки інформації, зменшенням об'єму короткочасної (оперативної) пам'яті (включаючи труднощі з навіганням, забудькуватість, особливо пригадування нещодавно запам'ятованої інформації), порушенням виконавчих функцій та дефіцитом комплексної уваги [9]. Для виявлення когнітивних порушення, пацієнти з РС потребують ретельного опитування та нейрокогнітивного тестування. Зазвичай, для цього використовуються стандартні нейрокогнітивні тести, такі як Symbol Digit Modalities Test (SDMT) та Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) [10, 11].

SDMT є простим та швидким (90 секунд) тестом для визначення швидкості обробки інформації, уваги та пам'яті. У межах зазначеного часу пацієнт повинен зіставити числа з відповідними символами [10, 12]. Тест PASAT-3 дозволяє оцінити об'єм робочої пам'яті, швидкість обробки інформації, концентрацію уваги та здатність вирішувати запропоновані завдання [11, 12]. Дані літератури та наші власні дослідження продемонстрували діагностичну цінність Монреальської шкали оцінки пізнавальних функцій (MoCA) при оцінці стану когнітивних функцій, таких як пам'ять, увага, зорово-просторові, вербальні та виконавчі функції, у пацієнтів з РС [13, 14].

Дослідження останніх років довели важливу роль у формуванні когнітивних порушень при РС нейротрофічних та прозапальних факторів [15]. Під дією прозапального інтерлейкіну-6, посилюються запальні процеси, розвивається оксидативний стрес, виникають нейрогенеративні процеси у мікрооточенні мозку, що призводить до погіршення когнітивних функцій у пацієнтів з РС. В той час, як BDNF внаслідок своєї нейропротекторної дії здатен до підтримки когнітивних функцій, головним чином, щодо уваги та швидкості обробки інформації [16].

Досить важливим є розуміння патофізіологічних взаємозв'язків між нейротрофічними процесами (вміст у сироватці крові BDNF) й запальними процесами (вміст прозапального інтерлейкіну-6), їх впливом на когнітивні порушення та зв'язок з тривалістю захворювання у хворих на РС. Завдяки вивченню цих патофізіологічних процесів в організмі, можуть бути розроблені нові біохімічні маркери ранньої діагностики, перебігу, терапевтичні стратегії для лікування пацієнтів з РС.

Мета дослідження.

Визначення зв'язку між рівнями в крові BDNF та інтерлейкіну-6 з когнітивними порушеннями у пацієнтів з РС з різною тривалістю захворювання.

Об'єкт і методи дослідження.

Було обстежено 72 пацієнти жителів Харківської області, які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні № 1 КНП «ОКЛ» ХОР, зі встановленим діагнозом РС рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу відповідно до критеріїв McDonald (2018 рік).

На проведення наукового дослідження було отримано дозвіл від експертної комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету. Дослідження проводилось з дотриманням прав людини відповідно до чинного в Україні законодавства та Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Усі хворі надали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні.

Пацієнтів було розподілено на 3 групи в залежності від тривалості захворювання: у 1-шу групу увійшли 27 пацієнтів із тривалістю захворювання до 5 років (15 жінок та 12 чоловіків), середній вік пацієнтів – $36,5 \pm 2,1$ роки, у 2-гу групу – 23 пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років (16 жінок та 7 чоловіків), середній вік пацієнтів – $40,4 \pm 1,1$ роки, у 3-тю групу увійшли 22 пацієнти із тривалістю захворювання понад 10 років (13 жінок та 9 чоловіків), середній вік пацієнтів – $48,2 \pm 1,8$ роки.

Групу контролю складали 30 практично здорових осіб співставних за віком та статтю.

Всі пацієнти у даному дослідженні пройшли ретельне неврологічне, нейропсихологічне та біохімічне обстеження. Ступінь тяжкості РС встановлювалася відповідно до шкали інвалідизації за J. Kurtzke (EDSS).

Ступінь інвалідизації згідно із шкалою EDSS у пацієнтів 1-шої групи був в діапазоні від 1 до 5 балів, а середній бал складав $2,42 \pm 1,26$; у 2-гої групи діапазон був від 1,5 до 7 балів, середній бал складав $3,47 \pm 1,29$; у 3-тій групі – діапазон був від 2,5 до 6 балів, середній бал за EDSS – $4,36 \pm 1,28$.

Для оцінки когнітивних процесів у пацієнтів були використані тести SDMT, PASAT-3 та MoCA.

Для визначення вмісту у сироватці крові BDNF та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) використовувався метод твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА). Забір біологічного матеріалу, а саме крові, для біохімічного дослідження проводили в стерильних умовах. Натщесерце вранці виконували пункцію ліктьової вени будь-якої руки здорових людей та пацієнтів з РС. Отримували венозну кров у кількості 5 мл та відразу збирали у стерильні пробірки K2 EDTA VACUTAINER (BD Vacutainer, Китай). Для отримання сироватки кров відстоювали та центрифугували при 3000 обер-

тах/хвилину протягом 10 хвилин з використанням центрифуги Universal 320R. Сироватку крові практично здорових людей та пацієнтів з РС поділяли та вносили в декілька мікропробірок (eppendorf, об'ємом 1,5 мл) для уникнення ефекту неодноразових циклів розморожування. Сироватку крові, зібрану від пацієнтів з РС, та здорових людей зберігали в мікропробірках – епіндорфах при -51°C в низькотемпературній морозильній камері Haier (Китай) на кафедрі біологічної хімії Харківського національного медичного університету. Безпосередньо перед виконанням ІФА проводили розморожування зразків крові. Вміст показників у сироватці крові проводили з використанням відповідних інструкцій до тест-систем. Для визначення вмісту інтерлейкіну-6 у сироватці крові використовували ІФА – набір «Labor Diagnostika Nord», Німеччина. Вміст BDNF у сироватці крові визначали за допомогою діагностичної тест-системи «Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) Elisa Kit» (Elabscience, США).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми STATISTICA 12.0 з використанням кореляційного аналізу Пірсона та Спірмена, нелінійного регресійного аналізу (фіксована нелінійна регресія) з формуванням графіків розсіювання.

Результати дослідження та їх обговорення.

Вміст у сироватці крові рівня BDNF та інтерлейкіну-6 в групі контролю та у пацієнтів з РС в залежності від тривалості захворювання представлено в таблиці.

Дослідження рівня BDNF та інтерлейкіну-6 у сироватці крові пацієнтів з РС виявило, що вміст мозкового нейротрофічного фактору статистично значуще знижувався, а рівень інтерлейкіну-6 в крові, навпаки, збільшувався в крові всіх хворих, в залежності від тривалості захворювання.

При детальному аналізі вмісту BDNF в сироватці крові визначено, що у всіх пацієнтів з РС спостерігається значне зниження цього показника.

Так, у хворих з РС в 1 групі у порівнянні із групою контролю, спостерігалось статистично значне зниження вмісту BDNF в сироватці крові на 61,22%, у хворих 2 групи – на 63,2%, а в 3 групі визначалось більш значне зменшення рівня BDNF на 74,9%.

Нами було проаналізовано отримані результати вмісту BDNF у сироватці крові всіх обстежених пацієнтів з РС (72 пацієнти) та сформовано графіки розсіювання визначеного показника. При цьому для вмісту в крові BDNF спостерігалась помірна негативна кореляція: коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона $r = -0,375$; $p = 0,0012$ та Спірмена $R_s = -0,235$; $p = 0,047$).

Також, було розраховано коефіцієнти співвідношення вмісту BDNF в крові хворих із різною тривалістю захворювання до вмісту BDNF у групі контролю, де k_1 – це відношення вмісту в крові BDNF у хворих, що входять у 1 групу до цього показника у контрольній групі; k_2 – це відношення вмісту в крові BDNF хворих, що відносяться до 2 групи до показника у контрольній групі та k_3 – це відношення вмісту BDNF у крові хворих з 3 групи до показника у групі контролю. Таким чином, k_1 дорівнює 0,38, $k_2 = 0,36$, а $k_3 = 0,25$. Більш значущі зміни цього коефіцієнту, а саме різниця ($k_3 - k_1 = -0,13$)

спостерігалась у пацієнтів 3 групи у порівняннях з к у груп 1 та 2. Саме тому триваліший термін захворювання (понад 10 років) найбільш впливає на вміст в крові BDNF.

Вміст інтерлейкіну-6 в крові хворих на РС у залежності від тривалості захворювання показав, що рівень цього прозапального цитокіну на початку захворювання збільшується практично у два рази, до 10 років захворювання концентрація практично не змінюється, а у 3 групі (хворих з терміном захворювання більш ніж 10 років) знову суттєво зростає.

При порівнянні з вмістом ІЛ-6 у крові групи контролю спостерігали збільшення рівня прозапального цитокіну у всіх пацієнтів з РС. Вміст ІЛ-6 в крові хворих 1 групи збільшувався на 103,2%, у пацієнтів 2 групи – на 115,7%, а у хворих 3 групи – значне збільшення вмісту в крові, а саме на 204% у порівнянні з концентрацією ІЛ-6 у контрольній групі. Причому спостерігається значуще збільшення ІЛ-6 у хворих, що склали 3 групу, у порівнянні з першою групою – на 49,6% та другою групою – на 40,9%. Не спостерігалось статистично значимих змін між вмістом ІЛ-6 в крові пацієнтів з РС першої та другої груп спостереження.

В залежності від тривалості захворювання було проаналізовано дані щодо вмісту інтерлейкіну-6 у крові 72 пацієнтів з РС та сформовано графіки розсіювання визначеного показника. При цьому для вмісту в крові ІЛ-6 спостерігалась помірна позитивна кореляція Пірсона – $r = 0,317$; $p = 0,007$ та Спірмена – $R_s = -0,232$; $p = 0,049$.

Аналогічно ми розрахували коефіцієнти співвідношення для вмісту інтерлейкіну-6 в крові хворих із різною тривалістю захворювання до вмісту цього показника у контрольній групі, де k_1 – це відношення вмісту ІЛ-6 в крові хворих, що входять до групи 1 до показника у контрольній групі; k_2 – це відношення вмісту в крові ІЛ-6 у хворих, що належали до групи 2 до показника у контрольній групі та k_3 – це відношення вмісту ІЛ-6 у крові хворих 3 групи до відповідного показника у практично здорових людей. Було розраховано наступні коефіцієнти: k_1 дорівнює 2,03, $k_2 = 2,15$, та $k_3 = 3,03$. Також більш значущі зміни ми бачимо між показниками у пацієнтів з РС третьої групи ($k_3 - k_1 = 1,0$; $k_3 - k_2 = 1,12$).

Були розраховані коефіцієнти відповідних співвідношень між вмістом BDNF в крові до вмісту інтерлейкіну-6 для того, щоб зазначити на якому терміні захворювання який процес переважає: нейродегенеративний або запальний. Коефіцієнти відповідних

Таблиця – Вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та інтерлейкіну-6 у сироватці крові групи контролю та хворих на розсіяний склероз, ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Контроль (n=30)	Перша група (n=27)	Друга група (n=23)	Третя група (n=22)
BDNF, пг/мл	335,84±19,97	130,23±11,49 $p < 0,001$ $p_3 = 0,024$ $p_2 > 0,05$	123,72±9,08 $p < 0,001$ $p_3 = 0,0276$	84,24±11,98 $p < 0,001$ $p_1 = 0,024$ $p_2 = 0,0276$
Інтерлейкін-6, пг/мл	14,66±0,61	29,79±2,49 $p < 0,001$ $p_3 = 0,0448$ $p_2 > 0,05$	31,62±4,41 $p < 0,001$ $p_3 = 0,0367$	44,56±5,7 $p < 0,001$ $p_1 = 0,0448$ $p_2 = 0,0367$

Примітки: p – у порівнянні з контролем; p_1 – у порівнянні з показником у першій групі; p_2 – у порівнянні з показником у другій групі; p_3 – у порівнянні з показником третьої групи.

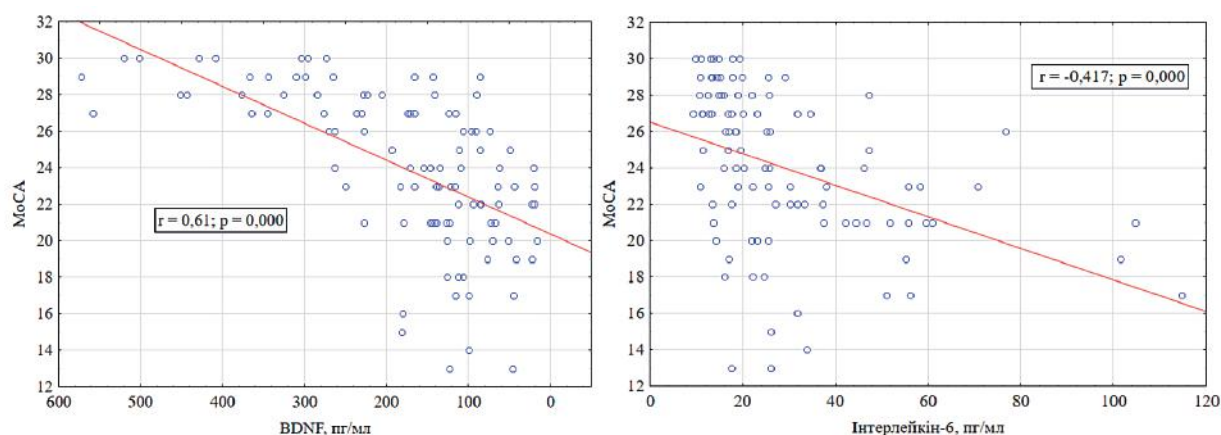


Рисунок 1 – Графік розсіювання вмісту BDNF та інтерлейкіну-6 та когнітивних показників за шкалою МоСА.

співвідношень між вмістом BDNF до вмісту інтерлейкіну-6 в крові (BDNF/IL-6) складала: для 1 групи – 4,37, для 2 групи – 3,91, для 3 група – 1,89, для групи контролю – 22,9.

Таким чином, у пацієнтів з РС усіх досліджених груп спостерігається значне зниження співвідношення BDNF/IL-6 у порівнянні з визначеним показником у контрольній групі: в 5,24 разів для пацієнтів 1 групи, в 5,85 разів для пацієнтів 2 групи та в 12,11 разів – для пацієнтів 3 групи. Отримані результати свідчили на значну величину зниження концентрації в крові BDNF на кожну одиницю збільшення прозапального цитокіну – інтерлейкіну-6. Надалі для прогнозування розвитку когнітивної дисфункції у хворих з РС необхідно розглянути коефіцієнт співвідношення BDNF/IL-6: чим нижче коефіцієнт, тим більш виражена когнітивна дисфункція може спостерігатися у пацієнтів з РС.

Узагальнюючи результати тестування когнітивних функцій в усіх групах пацієнтів з РС було визначено вірогідне зниження оціночних балів за всіма тестами (MoCA, SDMT та PASAT-3). Найгірші результати за тестуванням були отримані у пацієнтів 3 групи, що збігалось з найнижчим значенням коефіцієнту BDNF/IL-6.

Так, у пацієнтів 1 групи середній бал за шкалою MoCA складав $22,6 \pm 0,8$, що на 20,4% нижче у порівнянні з показником у групи контролю (у контрольній групі складав $28,7 \pm 0,2$ балів). У пацієнтів 2 групи середній бал за шкалою MoCA складав $22,7 \pm 0,8$, цей показник не відрізнявся від середнього балу у пацієнтів першої та третьої груп, але був на 20,1% нижче відповідного балу у порівнянні з групою контролю. У

3 групі пацієнтів середній бал за шкалою MoCA був найнижчим серед усіх досліджених пацієнтів з РС та складав $21,6 \pm 0,8$, що достовірно відрізнявся від середнього балу у групі контролю, а саме знижувався на 23,9%, та не відрізнявся у порівнянні з середнім балом у пацієнтів з першої та другої груп.

Якщо ми розглянемо графіки розсіювання рівнів BDNF та інтерлейкіну-6 з когнітивними показниками, отриманими за тестом MoCA не тільки від пацієнтів з РС з різною тривалістю захворювання, але й від контрольної групи, то визначимо значні кореляційні зв'язки між ними (рис. 1).

За тестуванням SDMT в групі контролю середня кількість опрацьованих складала $57,1 \pm 0,9$, з них правильні відповіді – $56,3 \pm 0,9$, помилок – 1,40%. У 1 групі за тестом SDMT, спостерігалось зниження середньої кількості опрацьованих знаків до $35,2 \pm 2,7$, що на 38,3% нижче визначеного показника у групі контролю, з них правильних відповідей було $34,3 \pm 2,7$, що вірогідно на 39,1% менше, ніж у практично здорових людей.

У 2 групі пацієнтів середня кількість опрацьованих знаків за тестом SDMT складала $35,3 \pm 2,6$ (на 38,2% нижче визначеного показника у групі контролю), з них правильних відповідей складала $34,1 \pm 2,6$, що на 39,4% нижче показників у практично здорових людей. Отримані результати тестування у пацієнтів 2 групи не відрізнялися від 1 групи.

У 3 групі спостерігалася найнижча середня кількість опрацьованих знаків за тестом SDMT й складала $26,5 \pm 2,5$ (що на 52,9% нижче ніж відповідний показ-

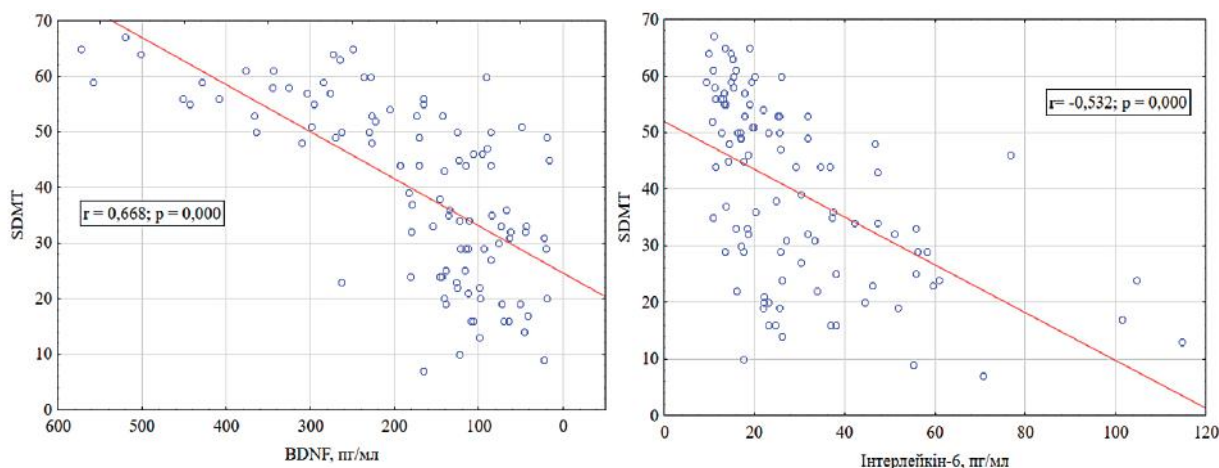


Рисунок 2 – Графік розсіювання вмісту BDNF та інтерлейкіну-6 та когнітивних показників за шкалою SDMT.

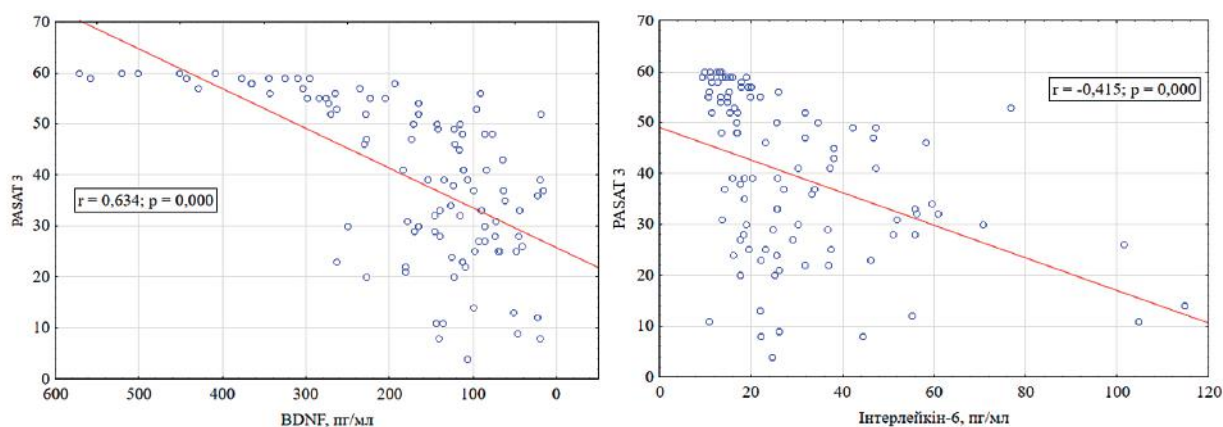


Рисунок 3 – Графік розсіювання вмісту BDNF та інтерлейкіну-6 та когнітивних показників за PASAT-3.

ник у здорових людей), з яких правильних відповідей було лише $25,3 \pm 2,5$, що на 55,06% нижче відповідного показника у групі контролю. Кількість опрацьованих знаків за тестом SDMT була нижче на 24,7% та 24,9% у порівнянні з показниками у першій та другій групі відповідно.

За тестуванням PASAT-3 результати у контрольній групі склали $56,8 \pm 0,5$ знаків, помилок $1,93 \pm 0,5$, пропусків $1,12 \pm 0,4$. У пацієнтів 1 групи результат за тестом PASAT-3 склав $34,3 \pm 2,0$, що на 39,6% нижче, ніж у групі контролю, помилок $13,93 \pm 6,2$ та пропусків $11,81 \pm 6,0$, що значно в 7,2 та 10,5 разів перевищувало відповідні значення у контрольній групі.

У пацієнтів 2 групи результат за тестом PASAT-3 склав $35,7 \pm 3,0$, що на 37,1% нижче, ніж у групі контролю, помилок $13,65 \pm 8,6$ та пропусків $10,65 \pm 9,2$, що значно в 7,1 та 9,5 разів перевищувало відповідні значення у контрольній групі та практично дорівнювали показникам, отриманих у 1 групі.

У пацієнтів 3 групи результат склав $27,1 \pm 2,7$, що на 52,3% нижче, ніж у групі контролю, помилок $18,27 \pm 9,1$ та пропусків $14,5 \pm 11,7$, що найбільш значно – в 9,5 та 12,9 разів перевищувало відповідні значення у групі контролю та відрізнялися від показників, отриманих у 1 та 2 груп пацієнтів з РС.

Якщо розглянути графік розсіювання вмісту в крові BDNF та інтерлейкіну-6 в крові з отриманими середніми балами когнітивних показників за тестуваннями SDMT та PASAT-3 не тільки для пацієнтів з РС, але й для групи контролю (72 пацієнти + 30 група контролю), то ми можемо спостерігати кореляційні зв'язки між ними (рис. 2, рис. 3).

При детальному аналізі графічних зображень отриманих когнітивних показників за шкалами MoCA, SDMT та PASAT-3, можна визначити, що такі порушення повторюють зміни вмісту в сироватці крові BDNF та ІЛ-6 хворих з РС з різною тривалістю захворювання. Саме значне зменшення вмісту BDNF на тлі підвищення ІЛ-6 супроводжується послабленням когнітивних здібностей пацієнтів з РС з різною тривалістю захворювання.

Статистичний аналіз показав, що залежності між вмістом BDNF, інтерлейкіну-6 в крові та когнітивними

показниками за шкалами MoCA, SDMT та PASAT-3 для 102 спостережень (72 пацієнти з РС + 30 контрольних значень) є нелінійними. Саме тому у роботі використовувалися методи нелінійного регресійного аналізу, а саме фіксована нелінійна регресія. Отримані результати визначили, тільки 40% мінливості когнітивних показників обумовлено впливом BDNF та ІЛ-6, про що свідчила наявність коефіцієнтів детермінації для всіх показників тестування за шкалами MoCA, SDMT та PASAT-3 в межах 0,4-0,42. Таким чином, патогенез формування когнітивних порушень при РС є мультифакторним, в якому певну роль відіграють посилення запальних процесів та виснаження нейропротективних можливостей.

Висновки.

Проведений кореляційний аналіз між BDNF та інтерлейкіну-6 у сироватці крові здорових людей та пацієнтів з РС з різною тривалістю захворювання та показниками стану когнітивної дисфункції за шкалами: MoCA, PASAT-3, SDMT показав залежність показників нейрокогнітивної оцінки від вмісту в крові біохімічних маркерів. Для прогнозування розвитку когнітивної дисфункції у хворих з РС запропоновано визначення коефіцієнту співвідношення BDNF/ІЛ-6.

Патогенез формування когнітивних порушень при РС є мультифакторним, в якому певну роль відіграють посилення запальних процесів та виснаження нейропротективних можливостей.

Не зважаючи на існуючі літературні дані, отримані нами результати ролі BDNF та прозапального інтерлейкіну-6 у розвитку когнітивних порушень при РС потребує подальшого вивчення, що дасть змогу поглибити уявлення про патогенетичні механізми розвитку цих порушень при РС та розробити алгоритми ранньої діагностики та прогнозування когнітивної дисфункції у хворих на РС.

Перспективи подальших досліджень.

Полягають у більш детальному розумінні патогенетичних механізмів взаємодії BDNF та прозапального інтерлейкіну-6 у розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з розсіяним склерозом, а також у розробці нових методів ранньої діагностики та терапевтичних стратегій.

References / Література

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. European Journal of Neurology. 2019;26(1):27-40. DOI: [10.1111/ene.13819](https://doi.org/10.1111/ene.13819).
2. Shulha OD, Chabanova AS, Kotsyuba OH. Rozsiany skleroz v Ukraini. Ukrayinskyi medychnyi chasopys. 2023;1(153):63-66. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.153.237930](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.153.237930). [in Ukrainian].

3. Martino G, Adorini L, Rieckmann P, Hillert J, Kallmann B, Comi G, et al. Inflammation in multiple sclerosis: The good, the bad, and the complex. *Lancet Neurol.* 2002;1:499-509. DOI: [10.1016/S1474-4422\(02\)00223-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00223-5).
4. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology.* 2018;38(2):212-225. DOI: [10.1055/s-0038-1649502](https://doi.org/10.1055/s-0038-1649502).
5. Nociti V, Romozzi M. The Role of BDNF in Multiple Sclerosis Neuroinflammation. *International journal of molecular sciences.* 2023;24(9):8447. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24098447>.
6. Nociti V. What is the role of Brain-derived neurotrophic factor in Multiple Sclerosis neuroinflammation? *Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020;7:291-299. DOI: [10.20517/2347-8659.2020.25](https://doi.org/10.20517/2347-8659.2020.25).
7. Teslenko OS, Tovazhnyanska OL. Klinichni osoblyvosti kohnityvnoy dysfunktsiyi u patsiyentiv z retsydyvno-remituyuchym typom rozsiyanoho skleroza. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni V.N. Karazina. Seriya «Medytsyna».* 2024;32(1(48)):28-39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-03>. [in Ukrainian].
8. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higuera Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurological Sciences.* 2021;42(12):5183-5193. DOI: [10.1007/s10072-021-05165-7](https://doi.org/10.1007/s10072-021-05165-7).
9. Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Aksentieva JB, Miteva LD, Stanilova SA. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Folia Medica (Plovdiv).* 2016;58(3):157-163. DOI: [10.1515/foamed-2016-0029](https://doi.org/10.1515/foamed-2016-0029).
10. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis.* 2018;24(13):1665-1680. DOI: [10.1177/1352458518803785](https://doi.org/10.1177/1352458518803785).
11. Cortés-Martínez A, Matías-Guiu JA, Pytel V, Montero P, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. What is the meaning of PASAT rejection in multiple sclerosis? *Acta Neurologica Scandinavica.* 2019;139(6):559-562. DOI: [10.1111/ane.13090](https://doi.org/10.1111/ane.13090).
12. Riccitelli GC, Pagani E, Rodegher M, Colombo B, Preziosa P, Falini A, et al. Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2019;25(2):204-216. DOI: [10.1177/1352458517743091](https://doi.org/10.1177/1352458517743091).
13. Dagenais E, Rouleau I, Demers M, Jobin C, Roger E, Chamelien L, et al. Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 2013;40(3):410-415. DOI: [10.1017/s0317167100014384](https://doi.org/10.1017/s0317167100014384).
14. Freitas S, Batista S, Afonso AC, Simões MR, de Sousa L, Cunha L, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology: Adult.* 2018;25(1):57-70. DOI: [10.1080/23279095.2016.1243108](https://doi.org/10.1080/23279095.2016.1243108).
15. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:545-558. DOI: [10.1038/nri3871](https://doi.org/10.1038/nri3871).
16. Patanella AK, Zinno M, Quaranta D, Nociti V, Frisullo G, Gainottiet G, et al. Correlations between peripheral blood mononuclear cell production of BDNF, TNF-alpha, IL-6, IL-10 and cognitive performances in multiple sclerosis patients. *J Neurosci Res.* 2010;88(5):1106-1112. DOI: [10.1002/jnr.22276](https://doi.org/10.1002/jnr.22276).

РОЛЬ МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 У ФОРМУВАННІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

Тесленко О. С., Товажнянська О. Л.

Резюме. Розсіяний склероз (РС) – хронічне захворювання нервової системи, демієлінізуючого генезу. Запальні процеси грають ключову роль у патогенезі РС, призводячи до пошкодження мієлінової оболонки та аксонів. Нейротрофічні фактори, такі як BDNF, забезпечують захисний механізм нейропротекції, тоді як прозапальний інтерлейкін-6 може призводити до погіршення когнітивних функцій. Досить важливим є розуміння взаємозв'язків між нейротрофічними та запальними процесами, їх впливом на когнітивні порушення та зв'язок з тривалістю захворювання у хворих на РС.

Метою дослідження було визначення зв'язку між рівнями в крові BDNF та інтерлейкіну-6 з когнітивними порушеннями у пацієнтів з РС з різною тривалістю захворювання.

Об'єкт і методи дослідження. Було обстежено 72 пацієнти зі встановленим діагнозом РС рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу відповідно до критеріїв McDonald (2018 рік). Пацієнтів було розподілено на 3 групи в залежності від тривалості захворювання: у 1 групу увійшли 27 пацієнтів із тривалістю захворювання до 5 років, у 2 групу – 23 пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років, у 3 групу увійшли 22 пацієнти із тривалістю захворювання понад 10 років. Групу контролю складали 30 практично здорових осіб співставних за віком та статтю. Ступінь тяжкості РС встановлювалася відповідно до шкали інвалідизації за J. Kurtzke (EDSS). Для оцінки нейрокогнітивного статусу хворих були використані тести SDMT, PASAT-3 та MoCA. Для визначення вмісту у сироватці крові BDNF та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) використовувався метод твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА).

Результати. Проаналізувавши результати вмісту BDNF та ІЛ-6 у сироватці крові 72 пацієнтів з РС в залежності від тривалості захворювання та побудувавши відповідні графіки розсіювання, для BDNF було виявлено помірну негативну кореляцію з коефіцієнтами Пірсона $r = -0,375$ ($p = 0,0012$) та Спірмена $R_s = -0,235$ ($p = 0,047$), а для ІЛ-6 спостерігалась помірна позитивна кореляція з коефіцієнтами Пірсона $r = 0,317$ ($p = 0,007$) та Спірмена $R_s = -0,232$ ($p = 0,049$). Результати тестування когнітивних функцій за шкалами MoCA, SDMT, PASAT-3 у пацієнтів з різною тривалістю захворювання підтвердили погіршення когнітивних показників у всіх групах пацієнтів з РС порівняно з контрольною групою. Аналіз графіків розсіювання також підтвердив кореляційні зв'язки між вмістом BDNF, ІЛ-6 та когнітивними показниками. Зокрема, виявлена позитивна кореляція між рівнями BDNF та коефіцієнтами когнітивних тестів (MoCA $r = 0,61$, $p = 0,000$; SDMT $r = 0,668$, $p = 0,000$ та PASAT-3 $r = 0,634$, $p = 0,000$), тоді як рівні ІЛ-6 негативно корелювали з когнітивними показниками (MoCA $r = -0,417$, $p = 0,000$; SDMT $r = -0,532$, $p = 0,000$ та PASAT-3 $r = -0,415$, $p = 0,000$).

Висновки. Проведений кореляційний аналіз між рівнями BDNF та ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів з РС та групою контролю, разом з когнітивними показниками за шкалами MoCA, PASAT-3 та SDMT, підтвердив залежність нейрокогнітивних показників від вмісту цих біохімічних маркерів.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні порушення, нейрокогнітивне тестування, BDNF, інтерлейкін-6

THE ROLE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AND INTERLEUKIN-6 IN THE FORMATION OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Teslenko O. S., Tovazhnyanska O. L.

Abstract. Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the nervous system of demyelinating origin. Inflammatory processes play a key role in the pathogenesis of MS, leading to damage to the myelin sheath and axons. Neurotrophic factors, such as BDNF provide a neuroprotective mechanism, while pro-inflammatory interleukin-6 can lead to cognitive disorders. It is quite important to understand the relationship between neurotrophic and inflammatory processes, their influence on cognitive impairments, and the relationship with the duration of the disease in patients with MS.

The aim of the study was to determine the relationship between BDNF and interleukin-6 blood levels with cognitive impairments in MS patients with different disease durations.

Object and research methods. 72 patients with a diagnosis of relapsing-remitting MS according to McDonald's criteria (2018) were examined. Patients were divided into 3 groups depending on the duration of the disease: 1 group included 27 patients with a duration of the disease up to 5 years, 2 group – 23 patients with a duration of the disease from 5 to 10 years, 3 group included 22 patients with a duration of the disease over 10 years. The control group consisted of 30 practically healthy persons of similar age and sex. The severity of MS was determined according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS). SDMT, PASAT-3, and MoCA tests were used to assess the neurocognitive status of patients. To determine the levels of BDNF and interleukin-6 (IL-6) in blood serum, the method of solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used.

Results. Analyzing the results of the levels of BDNF and IL-6 in the blood serum of 72 patients with MS depending on the duration of the disease and constructing the corresponding scatter plots, a moderate negative correlation was found for BDNF with Pearson $r=-0.375$ ($p=0.0012$) and Spearman's coefficients $R_s=-0.235$ ($p=0.047$), and a moderate positive correlation was observed for IL-6 with Pearson's $r=0.317$ ($p=0.007$) and Spearman's coefficients $R_s=0.232$ ($p=0.049$). The results of testing of cognitive functions according to the MoCA, SDMT, and PASAT-3 scales in patients with different duration of the disease confirmed the deterioration of cognitive indicators in all groups of patients with MS compared to the control group. Analysis of scatter plots also confirmed correlations between BDNF, IL-6 levels, and cognitive indicators. In particular, a positive correlation was found between BDNF levels and coefficients of cognitive tests (MoCA $r=0.61$, $p=0.000$; SDMT $r=0.668$, $p=0.000$ and PASAT-3 $r=0.634$, $p=0.000$), while levels of IL-6 were negatively correlated with cognitive indicators (MoCA $r=-0.417$, $p=0.000$; SDMT $r=-0.532$, $p=0.000$ and PASAT-3 $r=-0.415$, $p=0.000$).

Conclusions. The correlation analysis between the levels of BDNF and IL-6 in the blood serum of patients with MS and the control group with cognitive indicators according to the MoCA, PASAT-3, and SDMT scales, confirmed the dependence of neurocognitive indicators on the level of these biochemical markers.

Key words: multiple sclerosis, cognitive disorders, neurocognitive testing, BDNF, interleukin-6.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Teslenko O. S.: <https://orcid.org/0000-0002-3712-423X>^{BCD}Tovazhnyanska O. L.: <https://orcid.org/0000-0002-7551-3818>^{AEF}

Conflict of interest: / Конфлікт інтересів:

The Authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Teslenko Oleksandra Serhiivna / Тесленко Олександра Сергіївна

Kharkiv National Medical University / Харківський національний медичний університет

Ukraine, 61000, Kharkiv, 4 Nauky Avenue / Адреса: Україна, 61000, м. Харків, проспект Науки 4

Tel.: +380954682926 / Тел.: +380954682926

E-mail: osteslenko.int15@knu.edu.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article. / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 17.01.2024 / Стаття надійшла 17.01.2024 року

Accepted 01.05.2024 / Стаття прийнята до друку 01.05.2024 року