

Markovska O. Change in the content of trace elements in the blood of patients with multiple sclerosis depending on the type of course of the disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(8):712-723. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.885401> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4780>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.08.2017. Revised: 02.08.2017. Accepted: 28.08.2017.

CHANGE IN THE CONTENT OF TRACE ELEMENTS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS DEPENDING ON THE TYPE OF COURSE OF THE DISEASE

O. Markovska

Kharkiv National Medical University

Abstract

The aim was to study the content of trace element in the blood of patients with multiple sclerosis (MS) depending on the type of flow to optimize the diagnostic and prognostic algorithms of the disease.

Method of research: the contents of trace element (calcium, magnesium, iron, phosphorus, copper) in the blood serum of 110 patients with MS were determined, which, depending on the type of flow, were divided into three groups. The first group included 12 patients with primary-progredient type of MS course, the second group – 21 patients with secondary-progredient, in the third group – 77 patients with remitting (52 patients in the acute stage and 25 in the remission). The control group consisted of 32 healthy people of the corresponding gender and age.

Results: It was noted that in general, with MS, and with various types of its course, there is an increase in the blood levels of copper, phosphorus, magnesium and iron reduction. With progredient types of MS, there is a moderate negative correlation between the copper content in the blood and the degree of disability. The increase in the concentration of magnesium in progredient types of MS flow directly depends on the degree of disability and the duration of the disease. An increase in the content of copper, phosphorus and magnesium in the blood, as well as a decrease in the level of iron with a remitting type of MS flow, is

observed only in the acute stage, which indicates the pathogenetic and diagnostic significance of these changes and allows using them as additional markers of MS flow activity.

Keywords: multiple sclerosis, trace element.

ЗМІНА ВМІСТУ МІКРО- І МАКРОЕЛЕМЕНТІВ В КРОВІ ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

О. В. Маяковська

Харківський національний медичний університет

Резюме

Метою дослідження було вивчення вмісту мікро- і макроелементів в крові хворих на розсіяний склероз для оптимізації діагностично-прогностичних алгоритмів даного захворювання. Відзначено, що в цілому при розсіяному склерозі, так і при різних типах його перебігу відзначається підвищення в крові міді, фосфору, магнію і зменшення заліза. Виявлені залежності їх вмісту від тривалості захворювання, тяжкості стану пацієнта і загострення, дозволяють використовувати їх в якості додаткових діагностично-прогностичних маркерів.

Ключові слова: розсіяний склероз, мікро- і макроелементи.

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МИКРО- И МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е. В. Марковская

Харьковский национальный медицинский университет

Украина, 61022, г. Харьков, просп. Науки, 4, Olena.Markovska@ukr.net

ассистент кафедры неврологии №2

Резюме

Целью исследования было изучение содержания микро- и макроэлементов в крови больных рассеянным склерозом для оптимизации диагностическо-

прогностических алгоритмов данного заболевания. Отмечено, что в целом при рассеянном склерозе, так и при различных типах его течения отмечается повышение в крови меди, фосфора, магния и уменьшение железа. Выявленные зависимости их содержания от длительности заболевания, тяжести состояния пациента и обострения, позволяют использовать их в качестве дополнительных диагностически-прогностических маркеров.

Ключевые слова: рассеянный склероз, микро- и макроэлементы.

Рассеянный склероз (РС) по-прежнему остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем во всем мире в силу неуклонного роста распространённости, тяжелых социально-экономических последствий, неоднозначности в эффективности терапии и преимущественного поражения лиц молодого возраста [1–4].

В настоящее время в изучении различных аспектов патогенеза данного заболевания важная роль принадлежит изучению ряда биохимических процессов, которые в той или иной мере изменяются при РС. По мнению некоторых авторов, нарушение минерального обмена играет одну из наиболее важных ролей в возникновении и прогрессировании РС [5]. Макро- и микроэлементы являются неизменными участниками всех биохимических процессов организма, стимулируют и нормализуют обмен веществ, влияют на кроветворение, размножение, рост и многие другие функции [6].

Имеющиеся на сегодняшний день данные о содержании некоторых микро- и макроэлементов в крови у больных РС единичны, иногда противоречивы, не систематизированы, в большинстве своем касаются накопления тяжелых металлов в крови и тканях при данной патологии [7–11]. Обращает на себя внимание то, что при проведении исследований зачастую не учитывался тип течения РС, наличие обострения или ремиссии. Возможно, в этом и кроется противоречивость полученных данных. Все это и обусловило актуальность данного исследования.

Цель исследования – изучить содержание микро- и макроэлементов в крови больных РС в зависимости от типа течения для оптимизации диагностически-прогностических алгоритмов данного заболевания.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 110 больных с установленным диагнозом РС согласно критериям McDonald (2010) [12]. Возраст больных колебался в пределах от 18 до 57 лет (средний возраст – 38,1). Соотношение

между обследованными женщинами и мужчинами было 1:1,56 (60,9% женщин и 39,1% мужчин). В зависимости от типа течения РС больные были разделены на три исследуемые группы. В первую группу вошло 77 больных с ремиттирующим рецидивирующим типом течения РС, во вторую – 12 больных с первично-прогрессирующим, в третью – 21 больной с вторично-прогрессирующим типом течения РС. Группа больных с ремиттирующим рецидивирующим типом течения была разделена на две подгруппы в зависимости от стадии заболевания. Первая подгруппа – 52 пациента в стадии обострения, вторая – 25 пациентов в стадии ремиссии. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека соответствующего пола и возраста без патологии нервной системы.

Для анализа неврологического симптомокомплекса у больных с РС была разработана унифицированная карта обследования, включавшая детальную характеристику жалоб, наследственных факторов по демиелинизирующим заболеваниям, данных соматического и неврологического статуса. Степень инвалидизации устанавливали на основании шкалы Дж. Куртцке (EDSS) [13].

Определение содержания микро- и макроэлементов (кальций, магний, железо, фосфор, медь) в сыворотке крови проводилось унифицированным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Screenmasterlab» производства «HospitexDiagnostics» по предоставленным инструкциям.

Полученных данных обрабатывались методами математической статистики с использованием стандартных пакетов программы Excel. Вычисляли среднюю арифметическую, среднее квадратическое отклонение, среднюю ошибку разницы и вероятность различия. При определении степени вероятности допускали точность $p \leq 0,05$, что, как известно, соответствует $P \geq 95,0\%$. Оценку взаимосвязей отдельных параметров в исследуемых группах проводили методом корреляционного анализа. Коэффициент корреляции выражается числом от -1 до $+1$. Если коэффициент корреляции находился в пределах $1,0-0,65$; $0,65-0,30$; $0,30-0$, то взаимосвязь между изучаемыми параметрами называлась сильной, средней и слабой соответственно [14].

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенное клинико-неврологическое обследование выявило, что основными неврологическими синдромами в группе обследованных больных были двигательные нарушения (в 100% случаев), чувствительные нарушения (в 71,4%), нарушения функций тазовых органов (в 67,3%), примерно с одинаковой частотой (в 55%) синдромы поражения черепно-мозговых нервов, зрительные и когнитивные нарушения, мозжечково-атактический

синдром (в 32,7%). В группе больных с ремиттирующим рецидивирующим типом течения заболевания балл по шкале EDSS составлял 2,0–4,0 в стадию ремиссии, 3,5–5,0 в стадию обострения. В группе пациентов с первично-прогредиентным типом течения этот балл был в пределах 4,5–6,5 баллов по шкале EDSS, в группе со вторично-прогредиентным типом – 4,0–5,5 баллов.

Нами были выявлены клинические особенности течения различных типов РС. Так, в группе больных со вторично-прогредиентным типом течения РС наиболее часто ведущим являлся мозжечково-атактический синдром (66,7%), который характеризовался нистагмом, скандированной речью, нарушением координации, интенционным тремором и атаксией. В большинстве случаев при оценке пациента по шкале EDSS, именно выраженность симптомов поражения мозжечка увеличивала балл инвалидизации пациента.

Первично-прогредиентный тип течения РС проявлялся преимущественно симптомами поражения проводящих двигательных путей. В зависимости от уровня поражения данный тип течения проявлялся центральными геми- и парапарезами или параличами (в 87,5% случаев). В данной группе пациентов отмечалось раннее появление расстройств функций тазовых органов (у 75% больных), в виде недержания мочеиспускания и дефекации. Часто отмечалось наличие чувствительных нарушений (у 62,5% пациентов) – онемение и боль в конечностях, ощущение ползания мурашек. В 25% случаев было выявлено поражения черепно-мозговой иннервации, в виде двустороннего нарушения зрительных функций, легкой недостаточности двигательной функции лицевого нерва. При этом симптомы поражения нервной системы характеризовались неуклонным прогрессированием и нарастанием тяжести пациента.

У больных с ремиттирующим рецидивирующим типом течения РС в клинической картине в 83,3% случаев доминировали синдромы поражения мозжечка и его путей, что сопровождалось появлением нистагма в 39,7% случаев, скандированной речи у 12,8% пациентов, расстройств координации, интенционного тремора и атаксии у 43,6% больных. В период обострения степень выраженности симптомов усиливалась, а в период ремиссии закономерно снижалась.

Анализ показателей содержания микро- и макроэлементов при РС в целом по группе обследованных больных выявил достоверное увеличение уровня магния, меди и фосфора на 15,1%, 25,7%, и 15,1% соответственно, а также достоверное снижение уровня железа на 15,4% относительно показателей контрольной группы. Содержание кальция в сыворотке крови больных РС не отличалась от показателя в группе контроля

(табл. 1).

Таблица 1

Показатели содержания кальция, магния, железа, фосфора и меди в сыворотке крови больных РС и контрольной группе

Группа	Микро- макроэлементы				
	Кальций ммоль/л	Магний ммоль/л	Железо мкмоль/л	Фосфор ммоль/л	Медь мкмоль/л
больные РС (n = 110)	2,11±0,06	0,99±0,05*	18,93±0,85*	1,98±0,09*	21,14±1,01*
контрольная группа (n = 33)	2,14±0,03	0,86±0,02*	22,36±1,15*	1,72±0,05	16,82±1,05*

* – вероятность разницы по отношению к контрольной группе достоверна ($p \leq 0,05$).

При изучении концентрации исследуемых микро- и макроэлементов в зависимости от типа течения РС направленность показателей в целом была аналогична изменениям в общей группе (табл. 2).

Таблица 2

Показатели содержания кальция, магния, железа, фосфора и меди в сыворотке крови больных в зависимости от типа течения РС

Группа	Микро- макроэлементы				
	Кальций ммоль/л	Магний ммоль/л	Железо мкмоль/л	Фосфор ммоль/л	Медь мкмоль/л
Ремиттирующий тип течения (n = 77)	2,10±0,08	0,98±0,03*	18,97±1,16*	1,93±0,12	21,33±1,39*
Первично-прогредиентный тип течения (n = 12)	2,11±0,06	0,99±0,05*	18,11±1,39*	2,2±0,19*	21,14±1,01*
Вторично-прогредиентный тип течения (n = 24)	2,14±0,10	0,99±0,04*	18,84±1,21*	2,02±0,14*	20,62±1,30*
Контроль (n = 33)	2,14±0,03	0,86±0,02*	22,36±1,15	1,72±0,05	16,82±1,05

* – вероятность разницы по отношению к контрольной группе достоверна ($p \leq 0,05$).

Однако наиболее выраженные сдвиги содержания микро- и макроэлементов в сыворотке крови все же наблюдались при первично-прогредиентном типе течения РС. Так, при данном типе течения РС отмечалось увеличение содержания меди и фосфора (на 25,7% и 27,9% соответственно), а содержание железа снижалось 19%. Несколько меньшими сдвигами характеризовались показатели при вторично-прогредиентном типе течения РС. Концентрация меди и фосфора увеличивалась (на 22,6 и 17,4%), а железа уменьшалась (на 15,7%). При ремиттирующем типе течения РС отмечается наибольшее увеличение концентрации меди (на 26,8%), однако внутри группы отмечалась

достаточно высокая дисперсия показателей. Снижение концентрации железа, по отношению к контрольным величинам, было наименее выраженное в сравнении со средними показателями в других группах и составило 15,1%. Концентрация фосфора, при данном типе течения, достоверно не отличалась от контрольных величин.

Содержание магния, не зависимо от типа течения, было достоверно повышено в среднем на 15% в сравнении с контрольными величинами.

Нами была проанализирована динамика исследуемых показателей в зависимости от стадии ремиттирующего типа течения РС (табл. 3).

Таблица 3

Показатели содержания кальция, магния, железа, фосфора и меди в сыворотке крови больных с ремиттирующим типом течения РС в зависимости от активности заболевания

Группа	Микро- макроэлементы				
	Кальций ммоль/л	Магний ммоль/л	Железо мкмоль/л	Фосфор ммоль/л	Медь мкмоль/л
Ремиттирующий тип течения (n = 77)	2,10±0,08	0,98±0,03*	18,97±1,16*	1,93±0,12	21,33±1,39*
Ремиссия (n = 25)	2,04±0,07	0,96±0,07	20,79±2,36	1,81±0,23	18,45±1,53
Обострение (n = 52)	2,13±0,12	0,99±0,03*	18,23±1,2*	2,0±0,13*	22,78±1,73*
Контроль (n = 33)	2,14±0,03	0,86±0,02*	22,36±1,15	1,72±0,05	16,82±1,05

* – вероятность разницы по отношению к контрольной группе достоверна ($p \leq 0,05$)

Из таблицы 3 видно, что у пациентов с ремиттирующим типом течения РС находящихся в стадии ремиссии исследуемые показатели достоверно не отличались от контрольных величин. Однако, несмотря на то, что в ремиссии показатели содержания микро- и макроэлементов в среднем по группе не имеют достоверной разницы с группой контроля, внутри группы имеется определенная дисперсия показателей. Выражается данная дисперсия в широком колебании величин, от нормальных до повышенных, что, по видимому, может указывать на глубину ремиссии и склонность пациента к обострению процесса.

В тоже время при обострении содержание изучаемых микро- и макроэлементов достоверно изменялось в сравнении с контрольными величинами. Так, содержание меди увеличивалось на 35,4% от показателей в контрольной группе. Аналогичная динамика была отмечена в содержании фосфора и магния. Концентрации данных макроэлементов в сыворотке крови увеличивались на 16,3% и 15,1% соответственно. Уровень железа при обострении достоверно снижался на 18,5%.

Для выявления патогенетических связей и определения прогностических критериев тяжести течения РС нами был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона между полученными клиническими и биохимическими показателями.

Клинический корреляционный анализ показал, что у больных РС имеется прямая корреляционная связь между длительностью заболевания и степенью инвалидизации по шкале Дж. Куртцке (EDSS), а сила связи во многом определялась типом течения РС. Так, у больных с первично- и вторично прогрессивными типами течения РС коэффициенты корреляции составляли $r = 0,78$ и $0,52$ соответственно, что указывает на неуклонное прогрессирование заболевания с течением времени. При ремиттирующе-рецидивирующем типе течения РС коэффициент корреляции составил $r = 0,27$, что указывает на слабую корреляционную связь между степенью инвалидизации и длительностью заболевания.

Клинико-биохимический корреляционный анализ позволил установить некоторые связи между длительностью заболевания и степенью инвалидизации с одной стороны, и содержанием в сыворотке крови меди с другой.

Так, нами было выявлено, что содержание меди в сыворотке крови при первично- и вторично-прогрессивных типах течения РС имело отрицательную корреляционную связь средней силы со степенью инвалидизации. При этом коэффициенты корреляции составили $r = -0,53$ и $-0,47$ соответственно, что указывает на снижение концентрации меди по мере увеличения тяжести состояния пациента. Объяснить само повышение концентрации меди при данных типах течения РС и выявленную зависимость со степенью инвалидизации, крайне сложно. С одной стороны медь, является неотъемлемым участником антиоксидантной системы организма, и ее повышение может указывать на активацию защитных возможностей организма, которые с течением времени истощаются. С другой стороны, большое количество меди содержится в ЦНС и разрушение ее структур при РС может сопровождаться увеличением меди в крови, а по мере увеличения балла EDSS и нарастания глиально-склеротических изменений концентрация меди снижается.

Кроме этого, при первично- и вторично-прогрессивных типах течения нами была отмечена прямая средней силы корреляционная связь между концентрацией магния и длительностью течения заболевания ($r = 0,66$ и $0,44$ соответственно), а при первично-прогрессивном типе и между степенью инвалидизации ($r = 0,67$). Следует отметить, что около 1% общего магния находится во внеклеточном пространстве. 50-

60% магния находится в костях, около 30% в мышечной ткани и ЦНС, остальной объем приходится на печень и почки. Так как между внутриклеточным и внеклеточным магнием существует диффузное равновесие. Только непосредственное воздействие интенсивности метаболических процессов способствует переходу магния во внутриклеточную среду для участия в этих процессах. Это касается образования таких веществ как АТФ, креатинфосфат, белки и ряда других внутриклеточных продуктов [15]. Поэтому повышение содержания магния в сыворотке крови при прогрессивных типах течения с течением времени и при инвалидизации пациента может являться маркером угнетения метаболических процессов в мышечной и нервной ткани.

Корреляционных связей между уровнем железа в сыворотке крови и длительностью течения, а также степенью инвалидизации выявлено не было. По всей видимости, уровень железа в большей степени зависит от степени активности процесса и факторов ее обуславливающих, так как известно, что уровень сывороточного железа снижается при воспалении, особенно аутоиммунном [16].

При ремиттирующем типе течения РС показатели концентрации изучаемых микро- и макроэлементов не имели корреляционной связи, как с длительностью заболевания, так и со степенью инвалидизации. Однако была выявлена тесная положительная корреляционная связь между обострением и концентрацией меди ($r = 0,56$) и фосфора ($r = 0,41$), а также отрицательная корреляционная связь между уровнем железа ($r = -0,51$). Выявленные корреляционные зависимости содержания изученных ферментов при ремиттирующем типе течения РС с обострением указывает на патогенетическую и диагностическую значимость данных показателей, что позволяет использовать их в качестве дополнительных маркеров активности течения РС.

Выводы

1. При РС в крови больных нарушается содержание ключевых незаменимых микро- и макроэлементов. При этом как в целом по группе больных, так и при различных типах течения заболевания отмечается достоверное повышение в крови меди, фосфора и магния, а также уменьшение уровня железа.

2. При прогрессивных типах течения рассеянного склероза отмечается умеренная отрицательная корреляционная зависимость между содержанием в крови меди и степенью инвалидизации, что может указывать на активацию защитных возможностей организма, которые по мере утяжеления состояния пациента истощаются.

3. Увеличение концентрация магния при прогрессивных типах течения РС напрямую зависит от степени инвалидизации и длительности заболевания.

4. Увеличение содержания в крови меди, фосфора и магния, а также снижение уровня железа при ремиттирующем типе течения РС наблюдается только в стадии обострения, что указывает на патогенетическую и диагностическую значимость данных изменений и позволяет использовать их в качестве дополнительных маркеров активности течения РС.

Литература

1. Bezzini D. Multiple sclerosis epidemiology in Europe / D. Bezzini, M.A. Battaglia // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 958. – P. 141–159.

2. Дзяк Л.А. Рассеянный склероз: актуальные вопросы эпидемиологии и этиопатогенеза / Л.А. Дзяк. // *НейроNews*. – 2013. – №4. – С. 27–34.

3. Хобзей М.К. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя / М.К. Хобзей, М.О. Зінченко, М.В. Голубчиков, Т.С. Міщенко // *Здоров'я України*. – 2010. – № 3 (14). – С. 3–4.

4. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: Эпидемиология, факторы риска, патогенез, клиника и прогрессирование (по материалам 29-го конгрессаECTRIMS) / Т.Е. Шмидт // *Неврологический журнал*. – 2014. – №1. – С. 49–54.

5. Ергюн Н. Порушення мінерального та вітамінного гомеостазу в диференційній діагностиці розсіяного склерозу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.15 «нервові хвороби» / Ергюн Ніл. – Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2001. – 19 с.

6. Кудрин А. В. Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.

7. Гунтулите-Шинкунене И.И. Динамика концентрации меди, цинка и кобальта у больных рассеянным склерозом и демиелинизирующим энцефаломиелитом: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14. 762 / Вильнюс. гос. университет им. В. Капсукаса. – Вильнюс, 1971. – 28 с.

8. Анализ микроэлементного состава волос здоровых людей и больных рассеянным склерозом / [Т. И. Мжельская, В. П. Агеев, Е. Г. Ларский та ін.] // *Лабораторное дело*. – 1989. – №1. – С. 20–24.

9. Multiple sclerosis: A multielement survey / N.I. Ward, D. Bryce-Smith, M. Minski, W.B. Matthews // *Biological Trace Element Research*. – 1985. – Vol. 7, Issue 3. – P 153-159. doi: 10.1007/BF02916537.

10. Ryan D.E. Trace elements in scalp-hair of persons with multiple sclerosis and of normal individuals / D.E. Ryan, J. Holzbecher, D.C. Stuart // *Clinical Chemistry*. – 1978. – Vol. 24, Issue 11. – P. 1996–2000.

11. Smith D.K. Trace element status in multiple sclerosis / D.K. Smith, E.B. Feldman, D.S. Feldman // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1989. – Vol. 50, no. 1. – P. 136–140.

12. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / [C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell et al.] // *Annals of Neurology*. – 2011. – Vol. 69. – P. 292–302.

13. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // *Neurology*. – 1983. – Vol. 33. – P. 1444–1452.

14. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.

15. Торшин И.Ю. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии / И.Ю. Торшин, О.А. Громова. – Москва : МЦНМО, 2012. – 747 с.

16. Тарасова Н.Е. Феррокинетика и механизмы её регуляции в организме человека / Н.Е. Тарасова, Е.Д. Теплякова // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. – 2012. – №1. – С. 10–16.

References

1. Bezzini D. (2017). Multiple sclerosis epidemiology in Europe. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, (958), 141–159.

2. Dzyak L.A. (2013). Rasseyannyy skleroz: aktual'nyye voprosy epidemiologii i etiopatogeneza [Multiple sclerosis: topical issues of epidemiology and pathogenesis]. *NeuroNews*, (4), 27–34.

3. Khobzey M.K, Zinchenko M.O., Golubchikov M.V., Mishchenko T.S. (2010). Problema patolohiyi nervovoyi systemy v Ukrayini ta stan vitchyznyanoyi sluzhby na mezhi desyatyrichchya [The problem of pathology in the nervous system in Ukraine is that of the neurological service in the intercountry]. *Zdorov'ya Ukrayiny*, 3 (14), 3–4.

4. Shmidt T.Y. (2014). Rasseyannyyskleroz: Epidemiologiya, faktoryriska, patogenez, klinika i progressirovaniye (po materialam 29-go kongressa ECTRIMS) [Multiple sclerosis: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinic and progression (based on the materials of the 29th ECTRIMS Congress)]. *Nevrologicheskiy zhurnal*, (1), 49–54.

5. Erhyun N. (2001) Porushennya mineral'noho ta vitaminnoho homeostazu v

dyferentsiyniy diahnostytsi rozsiyanoho sklerozu [Violation of mineral and vitamin homeostasis in differential diagnosis of multiple sclerosis]. Kiev Medical Academy of Postgraduate Education. Kiev, – 19 s.

6. Kudrin A.V. Gromova O.A. (2006). Mikroelementy v nevrologii [Microelements in neurology]. Moscow: GEOTAR-Media, 304 s.

7. Guntulite-Shinkunene I.I. (1971). Dinamika kontsentratsii medi, tsinka i kobal'ta u bol'nykh rasseyannym sklerozom i demiyeliniziruyushchim entsefalomiyelitom [Dynamics of the concentration of copper, zinc and cobalt in patients with multiple sclerosis and demyelinating encephalomyelitis]. Vilnius State University V. Kapsukas. Vilnius, – 28 s.

8. Mzhel'skaia T.I., Ageev V.P., Larskiĭ E.G., Kovaleva V.L., Zavalishin I.A. (1989). Analiz mikroelementnogo sostava volos zdorovykh lyudey i bol'nykh rasseyannym sklerozom [Analysis of the composition of the microelements in the hair of normal subjects and in disseminated sclerosis]. Laboratornoye delo, (1), 20–4.

9. Ward N.I., Bryce-Smith D., Minski M., Matthews W.B. (1985). Multiple sclerosis: A multielement survey. Biological Trace Element Research, 7 (3), 153–159.

10. Ryan D.E., Holzbecher J., Stuart D.C. (1978). Trace elements in scalp-hair of persons with multiple sclerosis and of normal individuals. Clinical Chemistry, 24 (11), 1996–2000.

11. Smith D. K. Feldman E.B., Feldman D.S. (1989). Trace element status in multiple sclerosis. The American Journal of Clinical Nutrition, 50 (1), 136–140.

12. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A. et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. An. of Neur, 69(2), 292–302.

13. Kurtzke J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology, (33), 1444–1452.

14. Lapach S.N., Chubenko A. V., Babich P.N. (2001). Statisticheskiye metody v medico-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem Exel [Statistical methods in biomedical research using Exel]. Kiev: MORION, 408 s.