

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-10-04>

УДК 616.858-008-009.836-085

К. А. Таряник^{ABDF}, Н. В. Литвиненко^{DEF},
Г. Я. Силенко^{EF}, О. Є. Паленка^{EF}
tkapolt@gmail.com

ГРЕЛІН ЯК БІОМАРКЕР НЕМОТОРНИХ СИМПТОМІВ ТА ПОРУШЕНЬ СНУ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

АНОТАЦІЯ. Поміж рухових порушень, якими характеризується хвороба Паркінсона, не менш важливим компонентом є немоторні симптоми. На сьогодні, залишається недостатньо вивченими нейрофізіологічні основи розвитку та потенційні біомаркери захворювання.

Мета нашого дослідження - проаналізувати можливість використання рівня греліну в плазмі крові у якості біомаркеру немоторних симптомів та порушень сну при хворобі Паркінсона залежно від циркадних ритмів.

Нами проведено обстежено 64 пацієнта із хворобою Паркінсона, які знаходились на обліку в Центрі хвороби Паркінсона та інших нейродегенеративних захворювань кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, та 30 пацієнтів без ознак нейродегенеративного ураження.

Діагноз установлювали згідно з критеріями Всесвітнього банку мозку Великої Британії. Немоторні прояви вивчали за результатами шкали оцінки немоторних симптомів, вираженість розладів сну оцінювали за шкалою сну при хворобі Паркінсона.

Результати. В процесі дослідження було встановлено зниження рівня греліну в плазмі крові та зв'язки вмісту греліну з порушеннями сну та травної системи у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Пацієнтів, що узгоджується з іншими дослідженнями. Грелін стимулює моторику та спорожнення шлунка, а також моторику тонкої та товстої кишки. Це вказує на імовірну роль греліну у патофізіології захворювань травної системи при хворобі Паркінсона.

Висновки. Рівень греліну плазми крові у пацієнтів із Хворобою Паркінсона та його добові коливання можна розглядати як потенційний біомаркер немоторних симптомів та їх флуктуацій за рахунок його зв'язків з порушеннями сну та циркадного ритму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хвороба Паркінсона, грелін, порушення сну, немоторні розлади

Для цитування: Таряник КА, Литвиненко НВ, Силенко ГЯ, Паленка ОС. ГРЕЛІН ЯК БІОМАРКЕР НЕМОТОРНИХ СИМПТОМІВ ТА ПОРУШЕНЬ СНУ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;10:30–38. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-10-04>

<p>Інформація про авторів Катерина Анатоліївна Таряник, к.мед.н., доцент кафедри нервових хвороб, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченко, 23, Полтава, Україна, 36023, tkapolt@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4606-5398 Наталія Володимирівна Литвиненко, д.мед.н., професор кафедри нервових</p>	<p>хвороб, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченко, 23, Полтава, Україна, 36023, neurology.lytvynenko@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4889-3608 Галина Ярославівна Силенко, к.мед.н., доцент кафедри нервових хвороб, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченко, 23,</p>	<p>Полтава, Україна, 36023, silenkoga@gmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6225-0174 Олена Євгенівна Паленка, к.мед.н., асистент кафедри нервових хвороб, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченко, 23, Полтава, Україна, 36023, elena2468@meta.ua, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7276-8241</p>
--	---	--

Вступ

Хвороба Паркінсона (ХП) — це багатофакторне нейродегенеративне захворювання, яке включає прогресуюче порушення довільного моторного контролю. Це є основною клінічною ознакою

захворювання, і його поширеність неухильно зростає з віком. Порушення довільного моторного контролю призводить до ознак і симптомів акінезії, брадікінезії, гіпокінезії, постуральної нестабільності, ригідності, згорбленої пози та тремору у спокої, які

завичай спостерігаються разом із порушенням ходи, скутістю рук, ніг і тулуба, поганою рівновагою і координацією, а також двосторонній параліч голосових зв'язок у важких випадках та у випадку прогресування. Ці рухові особливості використовуються для моніторингу відповіді на терапію та оцінки прогресування хвороби Паркінсона [1].

Однак не менш важливим компонентом ХП є немоторні симптоми, які включають психіатричні, вегетативні та сенсорні симптоми, серцево-судинні та шлунково-кишкові розлади, розлади сечостатевої системи, розлади сну та порушення циркадного ритму [2,3]. У різних комбінаціях з часом немоторні симптоми можуть стати основною скаргою пацієнта з ХП, що значно погіршують якість його життя. Попри це недостатньо вивченими залишаються нейрофізіологічні основи їх розвитку та потенційні біологічні агенти, що можуть розглядатися у якості біомаркерів, які відображають ризик або вираженість цих проявів.

Проблеми з шлунково-кишковим трактом, включаючи затримку спорожнення шлунково-кишкового тракту, відсутність апетиту та труднощі з їжею, є одними з найперших симптомів, пов'язаних із ХП, що свідчить про те, що первинне ураження організму може дебютувати поза центральною нервовою системою [4]. Тому одним з потенційних кандидатів-мішеней лікування та індикаторів клінічного перебігу при ХП є грелін – важливий гормон для початку прийому їжі, оскільки його рівень в плазмі підвищується під час тривалого голодування та швидко падає після прийому їжі. Грелін добре відомий як модулятор енергетичного гомеостазу; однак він також має багато інших неметаболічних функцій, включаючи покращене навчання та пам'ять завдяки синаптичній пластичності гіпокампа, анксиолітичні ефекти і є нейропротекторним при багатьох нейродегенеративних захворюваннях [5]. Попри відомий зв'язок греліну з порушеннями різних систем організму залишається недостатньо вивченою його асоціація з немоторними проявами ХП, тому метою нашого дослідження стало проаналізувати можливість використання рівня греліну в плазмі крові у якості біомаркера немоторних

симптомів та порушень сну при ХП залежно від періоду забору зразків.

Матеріали та методи

Нами проведено контрольоване поперечне дослідження на базі Центру хвороби Паркінсона та інших нейродегенеративних захворювань кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету. У дослідження було включено 64 пацієнта центру з ХП та 30 осіб відповідної статі та віку, які перебували на лікуванні у неврологічному відділенні та не мали уражень ЦНС. Таким чином було сформовано наступні групи:

- група 1 (n=64) – пацієнти з клінічно верифікованим діагнозом ХП;

- група 2 (n=30) – контрольна група осіб, що не мали ураження ЦНС та відповідали необхідним критеріям виключення.

Діагноз установлювали згідно з критеріями Всесвітнього банку мозку Великої Британії. Критеріями включення у дослідження було обрано встановлена ХП із стадією за Хен та Яром не більше 3, тривалість захворювання більше 1 року, вік від 18 до 89 років, лікування шляхом леводопотерапії. До критеріїв виключення належали: вторинний паркінсонізм, «паркінсонізм+», стадія ХП за Хен та Яром більше 3, вік 90 років і старше, нейродегенеративні ураження ЦНС, супутня соматична або психіатрична патологія у стадії суб- або декомпенсації.

Проведення дослідження схвалено комітетом біоетики Полтавського державного медичного університету та проведено з дотриманням принципів Етичного Кодексу ученого України, Етичного Кодексу лікаря України, Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. Усі хворі надали інформовану добровільну згоду для участі у дослідженні.

Немоторні прояви вивчали за результатами шкали оцінки немоторних симптомів при ХП (NMSS). Вона складається з 30 питань, які стосуються стану пацієнта за останній місяць і об'єднані у 9 доменів: кардіоваскулярні і падіння, сон/втома, настрої/когніція, порушення перцепції/галюцинації, увага/пам'ять, гастроінтестинальний тракт, сечовиділення, сексуальна функція та інші. Відповідь на кожне питання включає частоту,

що оцінюється як 1 – рідко (<1 разу/тиждень), 2 – іноді (1 раз/тиждень), 3 – часто (кілька разів/тиждень), 4 – дуже часто (щоденно або постійно), та тяжкість, що виражають як 0 – відсутність, 1 – легкий, 2 – помірний, 3 – тяжкий. Для підрахунку балу в кожному домені сумують їх добутки. Загальний бал складається з суми всіх доменів і варіює від 0 до 360, де більше значення відповідає більш вираженим немоторним проявам.

Вираженість розладів сну оцінювали за шкалою сну для пацієнтів із ХП (PDSS-2), відповідно до якої визначали рівень моторних розладів під час сну, проявів безпосередньо ХП, що погіршують сон, та загальні порушення сну. Кожне запитання оцінюється від 0 («ніколи») до 4 («дуже часто»), а загальний бал обчислюється шляхом підсумовування відповідей пацієнта на кожне з 15 запитань. Загальний бал варіює від 0 до 60, де більше значення відповідає більш вираженим немоторним проявам.

Враховуючи імовірність коливань немоторних симптомів опитування пацієнтів проводилося у період 12:00-14:00 під час перебування пацієнта в періоді «Он». Забір крові для проведення імунологічних досліджень проводили дворазово: натщесерце, до першої дози леводопи о 6 годині ранку та ввечері через 1 годину після вечері о 20 годині. В якості антикоагулянту використовували етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТА). Після забору зразки були центрифуговані та

зберігалися при -80С до постановки реакції не більше 2 місяців.

Визначали рівень греліну в сироватці крові вранці натще після 12-годинного голодування за допомогою методу «конкурентного» імуоферментного аналізу (ІФА) з використанням стандартного набору реактивів Elisa Kit (CEA991Hu) (США) і набору фірми Cloud-Clone Corp. (США) відповідно до інструкції виробника в Науково-дослідному інституті генетичних, імунологічних основ розвитку патології та фарма-когенетики Української медичної стоматологічної академії.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програми IBM SPSS Statistics v.26.0 (IBM inc., США). Нормальність розподілу кількісних показників визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Результати дослідження аналізували за допомогою описових методів статистики із визначенням середніх величин кількісних змінних (M) та стандартного відхилення (SD). При статистичній обробці кількісних ознак у двох групах було застосовано t-тест для незв'язаних груп або у випадку оцінки динаміки t-тест для повторних вимірювань. Кореляційний аналіз проведено за допомогою використання критерію Пірсона. Критичним вважали р-значення 0,05.

Результати

У ході дослідження нами визначено коливання рівня греліну в плазмі крові пацієнтів з ХП та в контрольній групі, що представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Особливості добових коливань рівня греліну в плазмі крові при хворобі Паркінсона, $M \pm SD$ (нг/мл)

Table 1. Features of daily fluctuations level of ghrelin in blood plasma at Parkinson's disease, $M \pm SD$ (pg/ml)

Вміст греліну	Група		р-значення [^]
	Група 1 (n=64)	Група 2 (n=30)	
Зранку	1219,20±309,53	1494,35±184,38	<0,001
Ввечері	1213,08±249,85	1309,92±207,09	0,068
р-значення*	0,906	<0,001	-
Δ Греліну	-6,11±413,21	-184,43±213,02	0,007

Примітка. [^] - оцінка статистичної значимості різниці між групою 1 та групою 2; * - оцінка статистичної значимості різниці між ранковим та вечірнім рівнями

Було встановлено, що у групі 1 статистично значуще знижений вміст греліну у плазмі крові в ранковий час ($p < 0,001$). Поряд з цим значущих відмінностей між обома групами за вмістом греліну перед сном виявлено не було ($p = 0,068$).

У групі 1 не було визначено статистично значущих змін вмісту греліну протягом доби у відібраних пробах ($p = 0,906$). У групі 2 було продемонстровано статистично значущі коливання між ранковим та вечірнім показниками ($p < 0,001$) з тенденцією до зростання до ранку.

Середнє значення динаміки концентрації греліну у плазмі крові пацієнтів у групі 1 відповідало $-6,11 \pm 413,21$ пг/мл, а в групі 2 складало $-184,43 \pm 213,02$ пг/мл. Таким чином виявлено, що у групі 2 достовірно вищий рівень приросту греліну в ранковий час

порівняно з групою 1 ($p = 0,007$). Оцінка ступеню проявів немоторних симптомів у пацієнтів з ХП представлена у табл.2.

Аналіз результатів оцінки пацієнтів за шкалою NMSS звертає увагу на те, що оцінювані симптоми можуть спостерігатися і в контрольній групі, тобто не є специфічними для ХП. Попри це встановлено, що у пацієнтів групи 1 значуще вищий загальний бал NMSS ($p < 0,001$), що відображає більшу інтенсивність немоторних проявів у цих пацієнтів. Поряд з цим у групі 1 було встановлено статистично значиме переважання оцінок за доменами «сон/втома» ($p < 0,001$), «настрій» ($p < 0,001$), «увага/пам'ять» ($p < 0,001$), «гастроінтестинальні порушення» ($p < 0,001$), «розлади сечовидільної системи» ($p < 0,001$) та «інші» ($p < 0,001$).

Таблиця 2. Особливості проявів немоторних симптомів при хворобі Паркінсона $M \pm SD$ (бали)
Table 2. Features of of non-motor symptom manifestations at Parkinson's disease $M \pm SD$ (scores)

Показник NMSS	Група		р-значення
	Група 1 (n=64)	Група 2 (n=64)	
Кардіоваскулярні прояви	2,55±2,90	1,23±1,72	0,107
Сон/втома	6,13±3,49	2,17±1,84	<0,001*
Настрій	9,30±6,62	1,93±2,15	<0,001*
Розлади перцепції	0,92±0,82	0,70±0,79	0,221
Увага/пам'ять	6,86±4,41	2,63±2,65	<0,001*
Гастроінтестинальні порушення	4,80±2,32	2,70±2,49	<0,001*
Розлади сечовидільної системи	5,16±3,17	2,03±1,45	<0,001*
Порушення статевої функції	4,05±2,43	1,37±1,19	0,349
Інші	8,73±5,07	1,80±1,21	<0,001*
Загальний бал NMSS	39,81±9,44	13,17±5,32	<0,001*

Примітка. * - статистично значущі відмінності між групами

Нами не було встановлено відмінностей між групами за доменами «кардіоваскулярні прояви», «розлади перцепції» та «порушення статевої функції». Це може бути спричинене тим фактом, що зазначені прояви у групі 2 були наслідком супутньої патології, яка не була виключена при відборі пацієнтів.

За шкалою PDSS-2 нами оцінювалася вираженість симптомів, що порушують сон і можуть бути пов'язані з ХП. Таким чином рівень моторних симптомів у групі 1 складав $5,98 \pm 3,62$ балів, а в групі 2 – $1,83 \pm 1,58$ балів, рівень симптомів ХП у групі 1 відповідав $4,11 \pm 2,96$ балам, а в групі 2 – $0,97 \pm 1,13$ балам, а

порушення сну були у групі 1 на рівні $9,30 \pm 3,64$ балів, а в групі 2 – $3,80 \pm 2,54$ балів. Загальний бал за шкалою PDSS-2 був у групі 1 на рівні $19,30 \pm 7,98$ балів, а групі 2 – $6,61 \pm 3,97$ балів.

Встановлено статистично значиме переважання вираженості порушень сну у групі 1 за всіма досліджуваними доменами ($p < 0,001$) і відповідно за загальним балом PDSS-2 ($p < 0,001$).

Виявлені зміни вказують на наявність немоторних симптомів та порушеного сну на фоні зниженого рівня греліну плазми крові, і як наслідок вказує на імовірний зв'язок між добовими коливаннями греліну та порушеннями циркадної системи при хворобі Паркінсона, оскільки відомо, що його секреція перебуває під контролем циркадного ритму.

Тому з метою оцінки ролі греліну у якості біомаркеру немоторних симптомів при ХП,

серед яких відмічають розлади сну та циркадного ритму, нами проведено кореляційний аналіз між вмістом греліну у ранковий та вечірній час, динамікою зміни його концентрації протягом доби та вираженістю проявів немоторних симптомів у пацієнтів з ХП, що представлено у табл.3.

Нами встановлено зворотній помірний кореляційний зв'язок між рівнем ранкового греліну та доменом «сон/втома» за шкалою NMSS ($r = -0,692$, $p = 0,025$), та між ранковим рівнем греліну і доменом «гастроінтестинальні порушення» за шкалою NMSS ($r = -0,443$, $p = 0,011$). Динаміка змін вміст греліну протягом доби також продемонструвала помірний кореляційний зв'язок з доменами «сон/втома» ($r = -0,633$, $p = 0,014$) та «гастроінтестинальні порушення» ($r = -0,402$, $p = 0,019$).

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки вмісту греліну з проявами немоторних симптомів при хворобі Паркінсона

Table 3. Correlations of ghrelin content with manifestations of non-motor symptoms at Parkinson's disease

Показник NMSS	Вміст греліну		
	Зранку	Ввечері	Δ Греліну
Кардіоваскулярні прояви	$r=0,339$ $p=0,851$	$r=-0,358$ $p=0,544$	$r=0,209$ $p=0,417$
Сон/втома	$r=-0,692^*$ $p=0,025$	$r=0,588$ $p=0,215$	$r=-0,633^*$ $p=0,014$
Настрій	$r=-0,125$ $p=0,084$	$r=-0,525$ $p=0,552$	$r=0,411$ $p=0,632$
Розлади перцепції	$r=0,364$ $p=0,607$	$r=-0,741$ $p=0,463$	$r=0,128$ $p=0,745$
Увага/пам'ять	$r=0,396$ $p=0,069$	$r=0,546$ $p=0,871$	$r=0,237$ $p=0,149$
Гастроінтестинальні порушення	$r=-0,443^*$ $p=0,011$	$r=-0,312$ $p=0,173$	$r=-0,402^*$ $p=0,019$
Розлади сечовидільної системи	$r=0,098$ $p=0,763$	$r=0,148$ $p=0,946$	$r=0,337$ $p=0,423$
Порушення статевої функції	$r=-0,347$ $p=0,185$	$r=-0,106$ $p=0,229$	$r=-0,219$ $p=0,712$
Інші	$r=0,144$ $p=0,512$	$r=0,167$ $p=0,442$	$r=0,225$ $p=0,138$
Загальний бал NMSS	$r=0,478$ $p=0,112$	$r=-0,463$ $p=0,327$	$r=0,169$ $p=0,483$

Примітка. * - статистично значущий кореляційний зв'язок

З іншими доменами та загальним балом шкали NMSS рівень ранкового греліну та динаміка змін вмісту греліну протягом доби корелятивних зв'язків не продемонстрували. Не було виявлено кореляції між рівнем вечірнього греліну та показниками вираженості різних немоторних симптомів при ХП за шкалою NMSS.

Так як було встановлено асоціативний зв'язок між рівнем греліну плазми крові та доменом «сон/втома» шкали NMSS, нами було проведено кореляційний аналіз на виявлення взаємозв'язків між його вмістом у плазмі крові пацієнтів з ХП та різними проявами порушень сну, що представлено у табл. 4.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки вмісту греліну з проявами порушення сну при хворобі Паркінсона

Table 4. Correlations of ghrelin content with manifestations of sleep disturbance at Parkinson's disease

Показник PDSS-2	Вміст греліну		
	Зранку	Ввечері	Δ Греліну
Моторні симптоми	r=0,557 p=0,234	r=0,419* p=0,031	r=0,349 p=0,846
Симптоми ХП	r=0,345 p=0,142	r=0,076 p=0,801	r=0,641 p=0,227
Порушення сну	r=-0,309* p=0,008	r=0,366 p=0,403	r=-0,385* p=0,012
Загальний бал PDSS-2	r=-0,552* p=0,024	r=0,572 p=0,628	r=0,349 p=0,418

Примітка. * - статистично значущий кореляційний зв'язок

Нами виявлено статистично значущий зворотній зв'язок помірної сили між рівнем ранкового греліну і доменом «порушення сну» шкали PDSS-2 ($r=-0,309$, $p=0,008$), а також між ранковим рівнем греліну та загальним балом за шкалою PDSS-2 ($r=-0,552$, $p=0,024$). Симптоми ХП, що призводять до порушення сну не продемонстрували значущих кореляційних зв'язків з рівнями греліну в обстежуваних пацієнтів.

Рівень вечірнього греліну в свою чергу показав прямий кореляційний зв'язок середньої сили з моторними симптомами під час сну ($r=0,419$, $p=0,031$), а динаміка змін греліну протягом доби продемонструвала зворотній кореляційний зв'язок середньої сили з доменом «порушення сну» за шкалою PDSS-2 ($r=-0,385$, $p=0,012$).

Обговорення

У нашому дослідженні було виявлено зниження рівня греліну в плазмі крові пацієнтів з ХП, що узгоджується з іншими

дослідженнями. Так повідомлялося про погіршення постпрандіального пригнічення греліну та допрандіального відновлення греліну після прийому їжі у пацієнтів з ХП. Ці результати свідчать про зниження рівнів ацилгреліну в плазмі у пацієнтів з ХП перед порівняно зі здоровими особами контролю [6]. Динамічна регуляція греліну у відповідь на прийом їжі була також частково порушена у пацієнтів з ідіопатичним розладом поведінки у фазі швидкого сну – станом, який вважається передбачуваною доклінічною стадією хвороби Паркінсона та при клінічній стадії хвороби Паркінсона. Як продемонстрували дослідження на тваринах, знижена екскреція греліну може збільшувати вразливість дофамінергічних нейронів нігостріату, тому порушення екскреції греліну може кваліфікуватися як периферичний біомаркер і мати діагностичне або терапевтичне значення [7].

Нами було виявлено зв'язки вмісту греліну з порушеннями сну та травної системи у пацієнтів з ХП. Грелін є багатогранним кишковим гормоном відомим як «гормон голоду», однак велика кількість нещодавньої літератури вказує на те, що функції греліну виходять далеко за межі його орексигенного сигналу [8]. Цей гормон регулює гомеостаз глюкози шляхом пригнічення секреції інсуліну та регулювання глюконеогенезу/глікогенолізу. Передача сигналів греліну знижує термогенез для регулювання витрат енергії, запобігає атрофії м'язів, регулює формування та метаболізм кісткової тканини та ін [9]. Він також відіграє роль в опосередкуванні імунної відповіді та запальних процесів. Грелін стимулює моторику та спорожнення шлунка, а також моторику тонкої та товстої кишки. Повідомлялося, що грелін впливає на кілька шлунково-кишкових захворювань/розладів, таких як запальні захворювання кишечника, целиакія, інфекційні захворювання, функціональні розлади та діабетична гастроентеропатія [10]. Це вказує на імовірну роль греліну у патофізіології захворювань травної системи при ХП.

У попередніх дослідженнях нами підкреслювалася роль системи циркадного ритму, функція якої порушена при ХП, у регуляції метаболізму греліну [11], що може обумовлювати його зв'язок з немоторними симптомами. Поряд з цим відомо про зміни його концентрації при порушеннях сну [12], які виступають одними з вагомих немоторних ознак ХП. Таким чином грелін може бути біологічною речовиною, яка впливаючи на харчову поведінку пацієнтів з ХП, відображає

метаболічні зміни спричинені численними немоторними симптомами.

Висновки

Нами встановлено, що у пацієнтів з ХП визначається вища вираженість порушень сну та немоторних симптомів порівняно з особами релевантного віку і статі, а також знижений рівень ранкового греліну, і як наслідок відсутності відповідних добових коливань цього метаболіту. Виявлені кореляції вказують на наявність асоціативних зв'язків між рівнями греліну та порушеннями сну і гастроінтестинальними синдромами ХП. Більш доцільним біомаркером немоторних симптомів та розладів сну при ХП може виступати саме ранковий рівень греліну натщесерце, оскільки він зазнає більшого впливу від розвитку та перебігу немоторної симптоматики у пацієнтів з ХП. Таким чином рівень греліну плазми крові у пацієнтів з ХП та його добові коливання можна розглядати як потенційний біомаркер немоторних симптомів та їх флуктуацій за рахунок його зв'язків з порушеннями сну та циркадного ритму.

Фінансування

Це дослідження є частиною науково-дослідних проектів №0120U101166 за підтримки Міністерства охорони здоров'я України та №0119U102848 за підтримки кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

Подяка

Автори висловлюють подяку співробітникам Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики за допомогу в проведенні лабораторних досліджень.

Список літератури

1. Sharma S, Moon CS, Khogali A, Haidous A, Chabenne A, Ojo C, et al. Biomarkers in Parkinson's disease (recent update). *Neurochem Int* 2013;63:201–29. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.06.005>.
2. Shkodina AD, Tarianyk KA, Boiko DI, Zehravi M, Akter S, Md. Ashraf G, et al. Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: Perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes. *Neurosci Lett* 2022;781:136675. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136675>.
3. Skrypnikov AM, Zhyvotovska LV, Herasymenko LO, Boiko DI, Bodnar LA. Alexithymia in healthy people and its role in development of different disorders. *Med Ecol Probl*

2019;23:30–3. <https://doi.org/10.31718/mep.2019.23.1-2.07>.

4. Davies JS. Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis, 2022, p. 337–67. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2021.12.003>.
5. Bayliss JA, Andrews ZB. Ghrelin is neuroprotective in Parkinson's disease: molecular mechanisms of metabolic neuroprotection. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013;4:25–36. <https://doi.org/10.1177/2042018813479645>.
6. Pietraszko W, Furgala A, Gorecka-Mazur A, Kwinta B, Kaszuba-Zwoinska J, Polak J, et al. Assessments of plasma acyl-ghrelin levels in Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation. *Peptides* 2020;128:170299. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170299>.

7. Unger MM, Möller JC, Mankel K, Eggert KM, Bohne K, Bodden M, et al. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? *J Neurol* 2011;258:982–90. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5864-1>.
8. Таряник КА. Роль гормону голоду в регуляції харчової поведінки пацієнтів із хворобою Паркінсона. *Український неврологічний журнал* 2021;1-2:25-29. <https://doi.org/10.30978/UNJ2021-1-2-25>.
9. Sakata I, Takemi S. Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021;28:238–42. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000610>.
10. El-Salhy. Ghrelin in gastrointestinal diseases and disorders: A possible role in the pathophysiology and clinical implications (Review). *Int J Mol Med* 2009;24. https://doi.org/10.3892/ijmm_00000285.
11. Tarynyk KA, Lytvynenko N V., Shkodina AD, Kaidashev IP. The role of circadian regulation of ghrelin levels in Parkinson's disease (literature review). *Wiadomości Lek* 2021;74:1750–3. <https://doi.org/10.36740/WLek202107132>.
12. Morin V, Hozer F, Costemale-Lacoste J-F. The effects of ghrelin on sleep, appetite, and memory, and its possible role in depression: A review of the literature. *Encephale* 2018;44:256–63. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.10.012>.

Отримано: 09.10.2022 року
Прийнято до друку: 14.11.2022 року

K. A. Tarynyk^{ABDF}, **N. V. Lytvynenko**^{DEF},
H. Ya. Silenko^{EF}, **O. E. Palenka**^{EF}
tkapolt@gmail.com

GHRELIN AS A BIOMARKER OF NON-MOTOR SYMPTOMS AND SLEEP DISORDERS AT PARKINSON'S DISEASE

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

ABSTRACT. Among the movement disorders characterized by Parkinson's disease, an equally important component is non-motor symptoms. To date, the neurophysiological basis of development and potential biomarkers of the disease remain insufficiently studied.

The purpose of our study is to analyze the possibility of using the level of ghrelin in blood plasma as a biomarker of non-motor symptoms and sleep disturbances in Parkinson's disease depending on circadian rhythms.

We examined 64 patients with Parkinson's disease registered at the Center for Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases, Department of Nervous Diseases, Poltava State Medical University, and 30 patients without signs of neurodegenerative disease.

The diagnosis was established according to the criteria of the World Brain Bank of Great Britain. Non-motor manifestations were studied according to the results of the non-motor symptom assessment scale, the severity of sleep disorders was assessed according to the sleep scale at Parkinson's disease.

Results. In the course of the study, a decrease in the level of ghrelin in the blood plasma and the connection of the ghrelin content with sleep and digestive system disorders in patients with Parkinson's disease were established, which is consistent with other studies. Ghrelin stimulates motility and emptying of the stomach, as well as motility of the small and large intestines. This indicates the probable role of ghrelin in the pathophysiology of diseases of the digestive system at Parkinson's disease.

Conclusions. The level of plasma ghrelin in patients with Parkinson's disease and its diurnal fluctuations can be considered as a potential biomarker of non-motor symptoms and their fluctuations due to its links with sleep disorders and circadian rhythm.

KEY WORDS: *Parkinson's disease, ghrelin, sleep disorders, non-motor disorders*

For citation: Tarynyk K, Lytvynenko N, Silenko H, Palenka O. GHRELIN AS A BIOMARKER OF NON-MOTOR SYMPTOMS AND SLEEP DISORDERS AT PARKINSON'S DISEASE. *Actual problems of modern medicine*. 2022;10:30-38. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-10-04> (in Ukrainian)

Information about authors

Tarynyk Kateryna, PhD, Associate Professor of department of Neurology Poltava State Medical University, Shevchenko Street, 23, Poltava, Ukraine, 36023, ORCID: 0000-0003-4606-5398

Lytvynenko Nataliya, PhD, Associate Professor of department of Neurology Poltava State Medical University, Shevchenko Street, 23, Poltava, Ukraine, 36023. ORCID: 0000-0002-4889-3608

Silenko Halyna, PhD, Associate Professor of department of Neurology Poltava State Medical University, Shevchenko Street, 23, Poltava, Ukraine, 36023. ORCID: 0000-0002-6225-0174

Palenka Olena, PhD, Assistant of Medical University, Shevchenko Street, ORCID: [0000-0002-7276-8241](https://orcid.org/0000-0002-7276-8241)
department of Neurology Poltava State 23, Poltava, Ukraine, 36023:

References

1. Sharma S, Moon CS, Khogali A, Haidous A, Chabenne A, Ojo C, et al. Biomarkers in Parkinson's disease (recent update). *Neurochem Int* 2013;63:201–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.06.005>
2. Shkodina AD, Tarianyk KA, Boiko DI, Zehravi M, Akter S, Md. Ashraf G, et al. Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: Perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes. *Neurosci Lett* 2022;781:136675. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136675>
3. Skrypnikov AM, Zhyvotovska LV, Herasymenko LO, Boiko DI, Bodnar LA. Alexithymia in healthy people and its role in development of different disorders. *Med Ecol Probl* 2019;23:30–3. DOI: <https://doi.org/10.31718/mep.2019.23.1-2.07>
4. Davies JS. Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis, 2022, p. 337–67. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2021.12.003>
5. Bayliss JA, Andrews ZB. Ghrelin is neuroprotective in Parkinson's disease: molecular mechanisms of metabolic neuroprotection. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013;4:25–36. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018813479645>
6. Pietraszko W, Furgala A, Gorecka-Mazur A, Kwinta B, Kaszuba-Zwoinska J, Polak J, et al. Assessments of plasma acyl-ghrelin levels in Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation. *Peptides* 2020;128:170299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170299>
7. Unger MM, Möller JC, Mankel K, Eggert KM, Bohne K, Bodden M, et al. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? *J Neurol* 2011;258:982–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5864-1>
8. Tarianyk KA. Rol hormonu holodu v rehuliacii kharchovoi povedinky patsientiv iz khvoroboiu Parkinsona. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal* 2021;1-2:25-29. DOI: <https://doi.org/10.30978/UNJ2021-1-2-25>.
9. Sakata I, Takemi S. Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021;28:238–42. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000610>
10. El-Salhy. Ghrelin in gastrointestinal diseases and disorders: A possible role in the pathophysiology and clinical implications (Review). *Int J Mol Med* 2009;24. DOI: https://doi.org/10.3892/ijmm_00000285.
11. Tarianyk KA, Lytvynenko N V., Shkodina AD, Kaidashev IP. The role of circadian regulation of ghrelin levels in Parkinson's disease (literature review). *Wiadomości Lek* 2021;74:1750–3. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202107132>
12. Morin V, Hozer F, Costemale-Lacoste J-F. The effects of ghrelin on sleep, appetite, and memory, and its possible role in depression: A review of the literature. *Encephale* 2018;44:256–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.10.012>

Received: 09.10.2022

Accepted: 14.11.2022

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.