



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Драган Ж. Крстић

**Утицај психосоцијалних карактеристика на
аутономну и имунску дисфункцију код особа са
мултиплом склерозом**

докторска дисертација

Крагујевац, 2020



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Dragan Ž. Krstić

**The influence of psychosocial characteristics on the
autonomic and immune dysfunction in patients with
multiple sclerosis**

Doctoral dissertation

Kragujevac, 2020

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Драган Крстић
Датум и место рођења: 06. јун 1968.
Садашње запослење: Заступник Начелника Клинике за психијатрију, Војномедицинска академија у Београду
Докторска дисертација
Наслов: Утицај психосоцијалних карактеристика на аутономну и имунску дисфункцију код особа са мултиплом склерозом
Број страница: 56
Број слика: 4 слике и 18 табела
Број библиографских података: 142
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија, Београд
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Доц. др Звездана Стојановић, доцент Медицинског факултета Војномедицинска академија, Универзитет одбране у Београду, за ужу научну област Психијатрија
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 02.10.2018.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-584/23 од 10.07.2019.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. др Драгана Ристић Игњатовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник Доц. др Милица Боровчанин, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан Проф. др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА, Универзитет одбране у Београду, за ужу научну област Неурологија, члан
Комисија за оцену и одбране докторске дисертације: Доц. др Милица Боровчанин, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник Проф. др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА, Универзитет одбране у Београду, за ужу научну област Неурологија, члан Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета ВМА, Универзитет одбране у Београду, за ужу научну област Имунологија, члан
Датум одбране дисертације:

Author
Name and surname: Dragan Krstić
Date and place of birth: June 6, 1968
Current employment: Representative of the Head of the Clinic for Psychiatry, Military Medical Academy in Belgrade
Doctoral Dissertation
Title: The influence of psychosocial characteristics on the autonomic and immune dysfunction in patients with multiple sclerosis
No. of pages: 56
No. of images: 4 images and 18 tables
No. of bibliographic data: 142
Institution and place of work: Military Medical Academy, Belgrade
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Zvezdana Stojanovic, Assistant Professor, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defense, for the scientific area of Psychiatry
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 02.10.2018.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation: IV-03-584/23, 10.07.2019.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: Professor Dragana Ristic Ignjatovic, Professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, for the scientific area Psychiatry, president Ass. Professor Milica Borovcanin, Assistant Professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, for the scientific area Psychiatry, member Professor Evica Dincic, Associate Professor, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defense, for the scientific area of Neurology, member
Commision for evaluation and defense doctoral dissertation: Ass. Professor Milica Borovcanin, Assistant Professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, for the scientific area Psychiatry, president Professor Evica Dincic, Associate Professor, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defense, for the scientific area of Neurology, member Professor Danilo Vojvodic, Professor, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defense, for the scientific area of Immunology, member
Date of Dissertaion Defense:

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујем се ментору Доц. др Звездани Стојановић, психијатру, која је поново кренула са истраживањима из области психосоматске медицине, неисцрпног извора нових сазнања, која могу да помогну психијатрима да боље схвате соматске болеснике, а и лекарима соматичарима да нађу адекватнији приступ својим болесницима. Доц. др Звездани Стојановић дугујем и захвалност на драгоценим коментарима, сугестијама, захваљујући којима је настало више публикација у области психосоцијалних карактеристика болесника са мултиплом склерозом. Унапред се радујем даљем раду са њом у широкој области истраживања из психосоматске медицине.

Желим да се захвалим и Проф. др Евици Динчић, која је препознала вредности мултидисциплинарне сарадње и подржала у сваком моменту сваки корак израде докторске дисертације.

Такође се захваљујем на несебичној помоћи, својим колегама, својој породици и пријатељима који су ме бодрили са свих страна света.

Драган Крстић

АПСТРАКТ

Циљ рада. Циљ студије је да се истраже измене у имунском и одговору аутономног нервног система болесника са Мултиплом Склерозом (МС) Релапсно-Ремитентног (РР) тока, које су повезане са менталним изменама.

Материјал и метод. Корелациона студија пресека са контролном групом обухватила је 66 болесника са МС РР тока и 57 здравих контрола. Рађене су следеће клиничке скале процене: *NEO-PI-R*, *CSI-72*, *BDI-IA*, *COMPASS-31*, *MSQoL-54*. Свим испитаницима узоркована је крв за одређивање серумских концентрација цитокина и *NGF* комерцијалним тестовима (*ELISA*).

Резултат. Болесници са МС РР тока имају више изражену отвореност, депресију и аутономну дисфункцију у односу на контролну групу. Контролна група има више серумске нивое *IL-4* и *NGF*, и ниже серумске нивое *IL-6*, *IFN-γ* и *IL-13* у односу на оболеле. Болесници са МС са вишим неуротицизмом су депресивнији и више користе пасивне стратегије суочавања. Неуротицизам, депресија и пасивне стратегије повезане су са аутономном дисфункцијом, а сви заједно су повезани са лошијим квалитетом живота оболелих. Неуротицизам је у позитивној корелацији са концентрацијом *IFN-γ*. Екстраверзија, отвореност и пријатност су у позитивној корелацији са концентрацијом *IL-4* и *IL-13*. Постоји повезаност негативног смера *NGF* и савесности (С2, ред). Аутономна дисфункција и серумске концентрације *IL-6* позитивно корелирају.

Закључак. Ово је прва студија у којој је урађено комплексно истраживање психосоцијалних карактеристика болесника са МС РР и испитивање њиховог утицаја на аутономну и имунску дисфункцију. С обзиром да се особине личности могу мењати током живота, укључивање у когнитивно-бихевиоралну терапију и фаворизовање активних стратегија суочавања, може смањити депресију, аутономну дисфункцију и побољшати квалитет живота оболелих од МС.

КЉУЧНЕ РЕЧИ: мултипла склероза; димензије личности; стратегије суочавања са стресом; квалитет живота; аутономна и имунска дисфункција.

ABSTRACT

Objectives. The aim of this study was to investigate the changes in the immune and autonomic nervous system response in patients with Relapsing-Remitting (RR) type of Multiple Sclerosis (MS), which are associated with mental changes.

Materials and methods. The correlational cross-sectional study with control group included 66 patients with RR MS and 57 healthy controls. Following clinical assessments were done: *NEO-PI-R*, *CSI-72*, *BDI-IA*, *COMPASS-31*, *MSQoL-54*. All the participants had blood tested for cytokines and *NGF* serum concentrations measurements by commercial tests (*ELISA*).

Results. Patients with RR MS have a higher openness, depression and autonomic dysfunction in comparison to control group. Healthy controls had higher serum levels of *IL-4* and *NGF*, and lower serum levels of *IL-6*, *IFN- γ* and *IL-13* than patients. Patients with a higher neuroticism are more depressed and use more passive strategies. Neuroticism, depression, passive strategies are associated with increased autonomic dysfunction and with worse quality of life in patients. Neuroticism positively correlated with increased serum concentration of *IFN- γ* . Extraversion, openness and agreeableness are positively correlated with the serum concentration of *IL-4* and *IL-13*. There is a negative correlation with the serum concentration of *NGF* and conscientiousness (*C2*, order). Autonomic dysfunction and serum concentration of *IL-6* are in positive correlation.

Conclusion. This is the first study exploring psychosocial characteristics of patients with RR MS, and their impact on autonomic and immune dysfunction. Since personality traits can change throughout life, engaging in cognitive-behavioral therapy and favoring active coping strategies can reduce depression, autonomic dysfunction, and improve the quality of life in patients with MS.

Keywords: multiple sclerosis; personality traits; coping strategies; quality of life; autonomic and immune dysfunction.

САДРЖАЈ

УВОД.....	1
1.1. Психосоцијалне карактеристике болесника са МС РР тока	1
1.1.1. Особине личности болесника са МС.....	2
1.1.2. Стратегије суочавања са стресом болесника са МС	4
1.1.3. Депресија код болесника са МС	6
1.2. Аутономна дисфункција код болесника са МС	7
1.3. Психосоцијалне карактеристике, аутономна дисфункција и утицај на квалитет живота у МС.....	9
1.4. Психосоцијалне карактеристике и аутономна дисфункција у МС	9
1.5. Психосоцијалне карактеристике и имунска дисфункција у МС	10
1.6. Аутономна и имунска дисфункција у МС	13
2. ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА	14
2.1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	14
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	15
3.1. Основни подаци о испитаницима	15
3.1.1. Критеријуми за укључење испитаника	15
3.1.2. Критеријуми за искључење испитаника	15
4. ИНСТРУМЕНТИ И ПОСТУПЦИ	16
4.1. Клинички скале	16
4.2. Одређивање серумске концентрације цитокина и <i>NGF</i>	17
4.3. Врста студије	17
4.4. Статистичка обрада.....	18
5. РЕЗУЛТАТИ.....	19
5.1.1. Социодемографске карактеристике испитаника.....	19
5.1.2. Психосоцијалне карактеристике испитаника	20
5.1.3. Аутономна дисфункција испитаника	22
5.1.4. Серумски нивои цитокина репрезентата типова имунских одговора испитаника.....	22
5.2. Психосоцијалне карактеристике, аутономна и имунска дисфункција у МС	24
5.2.1. Повезаност психосоцијалних карактеристика у МС	24
5.2.2. Психосоцијалне карактеристике, аутономна дисфункција и квалитет живота у МС.....	26
5.2.3. Психосоцијалне карактеристике и аутономна дисфункција у МС	28
5.2.4. Психосоцијалне карактеристике и имунска дисфункција у МС	29
5.2.5. Повезаност аутономне и имунске дисфункције у МС	31
6. ДИСКУСИЈА.....	33
6.1. Актуелност значаја истраживања.....	33
6.2. Корелационо истраживање са контролном групом.....	34
6.3. Социодемографске карактеристике испитаника.....	34
6.4. Клиничке карактеристике и квалитет живота	35
6.5. Психосоцијалне карактеристике, аутономна и имунска дисфункција испитаника	36
6.6. Психосоцијалне карактеристике, аутономна и имунска дисфункција у МС.....	39
6.6.1. Психосоцијалне карактеристике и аутономна дисфункција у МС.....	41
6.6.2. Психосоцијалне карактеристике и имунска дисфункција у МС.....	43
6.6.3. Аутономна и имунска дисфункција у МС	44
6.7. Ограничења истраживања	45
7. ЗАКЉУЧАК	46
ЛИТЕРАТУРА.....	48

УВОД

1.1. ПСИХОСОЦИЈАЛНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ БОЛЕСНИКА СА МУЛТИПЛОМ СКЛЕРОЗОМ РЕЛАПСНО-РЕМИТЕНТНОГ ТОКА

Мултипла Склероза (МС) је хронична, прогресивна аутоимунска болест Централног Нервног Система (ЦНС). Готово 85% болесника са МС има двофазни ток болести, који је обележен наизменичним епизодама израженије неуролошке онеспособљености и епизодама опоравка и означен је као МС Релапсно-Ремитентног (РР) тока. Код 60–70% болесника са МС РР тока, најчешће после 20–25 година, болест се продубљује у секундарно-прогресивни ток, који карактерише прогресивни неуролошки пад, док око 10% болесника са МС од самог почетка болести има стални пад неуролошке функције без опоравка (примарна прогресивна МС). С обзиром да је најчешћа МС РР тока, због тога је овај тип МС и најзаступљенији у истраживањима (1).

Преморбидне карактеристике личности, као и начин на који се људи адаптирају животним изазовима (стратегije суочавања са стресом), могу утицати на појаву, ток болести и условити погоршање МС. У МС су психосоцијалне карактеристике болесника и симптоми болести често међусобно повезани и ове интеракције утичу на настанак, прогресију и исход болести (2, 3).

Бројне студије су истраживале утицај психосоцијалних карактеристика на погоршање МС, нпр. однос између психолошког стреса и тока МС. Већина студија показује да акутни краткотрајни стрес нема негативне ефекте на погоршање МС. Међутим, хронични психосоцијални стрес (интерперсонални сукоб, губитак вољених особа, недостатак социјалне подршке...), анксиозност и депресија, фактори су ризика који погоршавају симптоме МС. Објашњење за утицај хроничног стреса на симптоме МС може се наћи и у неуроимунолошким истраживањима, која указују на имунске измене код болесника са МС под утицајем стреса и депресије, и да управо ове промене имају значаја у соматским манифестацијама болести (3).

Са друге стране, истраживање *Brown* и сар. (4), које је обухватило 101. болесника са МС у трајању од две године у Аустралији, указало је да је појава рецидива МС повезана са већом учесталостију акутних стресова и коришћењем пасивних стратегија суочавања са стресом. У ствари број, а не интензитет стресора, најважнији је фактор ризика за релапс МС, због чега се и даје препорука болесницима са МС да покушају да избегну ситуације које могу да стварају вишеструке стресове (4).

Због свега овога, психосоцијалне карактеристике постају ново подручје у истраживању етиологије МС. Осим карактеристичних неуролошких манифестација, око 80% болесника са МС има симптоме депресивности и анксиозности, а код чак 75% болесника се опсервира дисфункција аутономног нервног система. Депресивна симптоматологија и умор у МС условљавају снижење радне ефикасности, већу незапосленост, смањење друштвене активности, нарушавају свеукупно ментално здравље и квалитет живота (2, 3).

1.1.1. Особине личности болесника са МС

Особине (димензије) личности се дефинишу као скуп трајних образаца, који обухватају типичне мисаоне обрасце, веровања, понашања и међуљудске интеракције. Пет димензија личности обухвата већину варијација у личности појединца (5, 6). Познате као Великих пет димензија личности (енг. *Big Five Model*), ове основне особине укључују: Неуротицизам (Н), Екстраверзију (Е), Отвореност ка искуству (О), Савесност (С) и Пријатност (А). Видети Сliku 1.

**Слика 1. Великих пет димензија личности
(Revised NEO Personality Inventory, NEO-PI-R)**

<i>NEO-PI-R</i>	
Димензија личности	Опис
Отвореност	радозналост, оригиналност, креативност, отвореност ка новом
Савесност	организованост, систематичност, тачност, оријентација на постигнуће, поузданост
Екстраверзија	друштвеност, отвореност, причљивост, уживање у социјалним ситуацијама
Пријатност	љубазност, толерантност, поверљивост, сарадљивост
Неуротицизам	анксиозност, раздражљивост, суморност, потиштеност

Неуротицизам се односи на реактивност особе на стрес или емоционалну реакцију на изазове и склоност негативним стањима расположења, попут анксиозности, забринутости, љутње и депресије. Екстраверзија представља зависност од спољашњих стимулуса, друштвеност, склоност ка тражењу осећања, позитивна расположења, као што су радост и ведрина. Отвореност ка искуству је жеља за новитетом, излагање новим сазнањима, идејама и искуствима. Пријатност се односи на склоност ка социјалној сарадњи, а не такмичењу, ка искренности и алтруизму. Савесност је степен у коме је особа оријентисана на задатке, тежи ка достигнућима поуздано, пажљиво и организовано (5, 6). *NEO-PI-R* такође извештава о шест (6) подкатегија сваке димензије личности (5, 6) (Слика 2).

Слика 2. Подкатеорије димензија (особина) личности

NEO-PI-R Шест подкатеорија сваке димензије личности		
Н Неуротицизам Н1 Брига Н2 Бес, љутња Н3 Обесхрабреност Н4 Самоусредсређеност Н5 Импулсивност Н6 Осетљивост на стрес	Е Екстраверзија Е1 Топлина, љубазност Е2 Друштвеност Е3 Асертивност Е4 Активност, жив темперамент Е5 Тражење узбуђења Е6 Позитивне емоције, веселост	С Савесност С1 Компетенција С2 Ред С3 Осећај дужности С4 Тежња ка постигнућу С5 Самодисциплина С6 Промисљеност
О Отвореност О1 Фантазије, машта О2 Естетика, интересовање за лепо О3 Осећања, емоционалност О4 Акције, авантуризам О5 Идеје, интелектуално интересовање О6 Вредности, толеранција на различито	А Пријатност А1 Поверење А2 Искреност, морал А3 Алтруизам А4 Сарадња, сагласност А5 Скромност А6 Блага нарав, умна свест	

Особине личности су препознате као битан фактор варијабилности међу особама у различитим хроничним болестима, као што је и МС. Литература о односу особина личности и МС није обимна, а јако мало истраживања је користило инструменте који мере пет основних димензија личности у овом контексту.

Неке студије су документовале разлике у особинама личности између болесника са МС и контролних група здравих испитаника (7, 8). Најчешћи налаз досадашњих истраживања указује да болесници са МС имају више изражен неуротицизам у поређењу са контролном групом (8, 9). Студије су такође показале ниску савесност и избегавање штете код болесника са МС (10).

Истаживање из 2015. године (11), иако на малом броју болесника ($N=33$), указује да је међу болесницима са МС била најизраженија савесност, док је отвореност ка искуству била најмање изражена. Болесници који су највише сарађивали током лечења, имали су и високо изражену савесност и пријатност. Високо изражена савесност указује на недостак импулсивности. Међутим, *Hawkes* је у свом истраживању (2005) управо указао на изражену импулсивност (пушење, конзумирање алкохола и висок холестерол) или понашање занемаривања ризика код болесника са МС. Наиме, болесници са МС мање су неговали здраве стилове живота у поређењу са здравим испитаницима (12). Друга студија из 2013. године (13), такође има сличне резултате као *Hawkes*, као и мање изражену савесност код болесника са МС. Болесници са мање израженом савесношћу били су изложени већем ризику од развоја психичких поремећаја повезаних са МС.

Пријатност је била друга најизраженија особина личности код болесника са МС у истраживању из 2015. године (11). Пријатност значи сарадљивост, али са друге стране значи и рањивост у такмичарском окружењу. И друга истраживања о личности болесника са МС открила су сличан образац (9, 14). Код болесника са МС откривен је избегавајући стил личности. Особе са високо израженом пријатношћу, могу имати ниско самопоштовање, ако је ова особина последица избегавања конфронтације.

Особина личности да избегава конфликти такође је повезана са лошим стратегијама решавања проблема и са умором (15).

Неуротицизам је особина личности која највише омета прилагођавање болести. Према *McCray*-у и сар. (16), међу депресивним болесницима је више изражен неуротицизам. Особе са високо израженим неуротицизмом и ниско израженом савесношћу не осећају се емоционално способним да ефикасно решавају проблеме, имају тенденцију да се осећају уморније, а такође испољавају и виши ниво маркера запаљења, као што је интерлеукин-6 (*IL-6*). *IL-6* се сматра фактором ризика за развој симптома депресије (17).

Отвореност ка искуству се ретко се показала као значајна особина у односу личности и болести у МС. Ниједна студија није истакла значај ове особине личности. Отвореност је обично мање заступљена код болесника са МС, с обзиром да су они обично конзервативни, традиционални и нису склони новим искуствима (18).

Болесници са високим вредностима екстраверзије имају тенденцију да употребљавају више функционалне стратегије суочавања са стресом повезаним са болешћу (7). Недавно истраживање испитивало је запосленост болесника са МС и однос са њиховим личним карактеристикама. Упорност је била особина личности која је била снажно повезана са већом запосленошћу (11).

Strober је у свом истраживању (2017) нашао да тип „Д личности“, као комбинација вишег нивоа неуротицизма и нижег нивоа екстраверзије, користи маладаптивне стратегије суочавања и да је повезан са лошијим квалитетом живота у МС (19).

1.1.2. Стратегије суочавања са стресом болесника са МС

Током трајања МС болесници се могу више фокусирати на своје физичко здравље и тиме занемарати своје емоционално здравље, што је суштинска компонента укупног здравља и добробити. За болеснике са МС, стратегије суочавања са стресом играју важну улогу у прилагођавању психосоцијалним проблемима и утичу на квалитет живота (20).

Процес суочавања са стресом може се дефинисати као опсег мисли и понашања који се користе за управљање унутрашњим и спољашњим стресним захтевима, а покреће се када особа осећа да су јој угрожени, повређени или изгубљени важни циљеви. Ефикасне стратегије суочавања штите људе од когнитивних и биолошких фактора који изазивају анксиозност и депресију. Код болесника са МС, осим самог поремећаја, професионални стрес везан за рад у друштву, економски и социјални стрес, као и додатни стресни догађаји, могу негативно утицати на ток и природу болести. Стога се стратегије суочавања са МС могу дефинисати као отпорност, не само против саме болести, већ и против догађаја или фактора који појединцима изазивају стрес (21). Докази указују да су индивидуалне разлике у патологији изазваној стресом повезане са стратегијама суочавања са стресним животним дешавањима. Стратегије суочавања често су класификоване као пасивне (негативне) и активне (позитивне), односно стратегије фокусиране на емоције или фокусиране на проблем. Пасивне стратегије обухватају социјално повлачење, избегавање проблема, самокритичност и маштање, нарушавају квалитет живота и повећавају ризик за настанак психичких проблема, као што су депресија и анксиозност (22). Видети Слику 3.

На пример, личност коју карактерише пасивно суочавање чешће може имати менталне сметње, синдром иритабилног колона, хипертензију, док је активно суочавање повезано са повећаном отпорношћу на настанак соматских болести (21).

Слика 3. Стратегије суочавања са стресом



Активне стратегије суочавања са стресом (решавање проблема, тражење социјалне подршке, когнитивно реструктурирање и показивање емоција) повезане су са суочавањем са проблемом и бољим прилагођавањем.

Психосоцијално прилагођавање на болест делује позитивно и због вероватне везе између стреса и напредовања болести. Досадашња истраживања показују да болесници са МС користе више пасивне стратегије, попут избегавања и маштања, што је повезано са вишим нивоима психолошких тегоба, депресијом и лошијим квалитетом живота (23).

Социјална подршка има благотворан утицај на прилагођавање, али само под околностима високе претње. Недавна студија *Mohr*-а и сар. (24), сугерисала је да лечење депресије заправо доводи до побољшања у већем броју аспеката социјалне подршке.

Истраживање спроведено 2019. године ($N=722$ болесника), указало је да се код болесника са МС најчешће користила стратегија прихватања, праћена активним суочавањем, планирањем и позитивном интерпретацијом (25). Жене су двоструко више користиле тражење социјалне подршке и негирање емоција, у односу на мушкарце. Друга студија је указала на значајно веће стопе нефункционалних стратегија суочавања код болесника са МС. Болесници са МС су значајно више користили избегавање у поређењу са контролном групом. Понашање избегавања је важно уврстити у хипотезе којима се објашњава зашто се код неких појединаца са МС појављује депресија (26). Истраживања указују и на повезаност између вишег скорa на Проширеној скали онеспособљености (енг. *Expanded Disability Status Scale, EDSS*) и стратегије избегавања, као и између стратегија избегавања и претходне дијагнозе депресије (27).

Боље разумевање стратегија суочавања код болесника са МС је важно, јер суочавање са стресом може бити подложно интервенцијама за побољшање адаптивних способности и смањење неприлагођеног суочавања.

1.1.3. Депресија код болесника са МС

Депресија је појам који се примењује за широк распон емоционалних стања, од „тужног осећања до неколико сати током дана“ до „тешке клиничке депресије“, која може трајати неколико месеци (28).

Униполарна или велика депресија (енг. *Major Depression* – Мајор Депресија, МД) је ментални поремећај који карактерише присуство пет од следећих наведених симптома, током најмање две недеље:

1. тужно расположење већи део дана;
2. губитак задовољства или интересовања за уобичајене активности;
3. проблеми спавања;
4. умор;
5. психомоторна ретардација или узнемиреност;
6. смањен апетит са губитком тежине, или обрнуто;
7. негативна слика о себи, осећај кривице и самооптуживање.

Менталне измене су примећене код МС још у 19. веку, када је *Charcot* дао први детаљан клиничко-патолошки опис „дисеминоване склерозе“. *Charcot*-ова болесница *Mademoiselle V*, имала је тешку депресију, халуцинације и параноју (29). Тек 1950-их година је започело истраживање учесталости депресије код болесника са МС. Истраживање *Patten*-а и сар. (30), показало је да је годишња преваленца МД у МС виша у поређењу са оном код здравих људи и код људи са дијагностикованим другим хроничним стањима. Стопа преваленце МД код болесника са МС, старости од 18–45 година, износила је 25,7%, у поређењу са 8,9% за особе без МС.

Фактори ризика за депресију код болесника са МС су (29):

1. женски пол;
2. млађи од 35 година;
3. породична анамнеза депресивног поремећаја;
4. висок ниво стреса.

Тешко је раздвојити директне ефекте МС на расположење, од неспецифичних ефеката хроничне болести, као што је МС. Физички губитак функције и промена начина живота у склопу МС могу изазвати депресију, док истраживања указују и да је депресија саставни део болести МС. Наиме, последњих година је све више истраживања која указују на инфламацију у МД соматски здравих испитаника (31, 32). Депресивна симптоматологија се опсервира и код других неуроинфламаторних болести (нпр. реуматоидни артритис, запаљенска болест црева...), што такође сугерише да инфламација доприноси настанку депресије. Штетни ефекти депресије на ток МС обухватају лошије когнитивно функционисање, непридржавање лечењу, штетне последице на квалитет живота и повећан ризик за суицид. Депресија је важна одредница квалитета живота у МС и ако се не лечи води лошијем квалитету живота и интензивира друге симптоме МС, као што су умор и бол (33).

У студији болесника са МС, *Cetin*-а и сар. (34), нађено је да 59% болесника који су имали симптоме депресије нису узимали лекове (вероватно јер дијагноза није

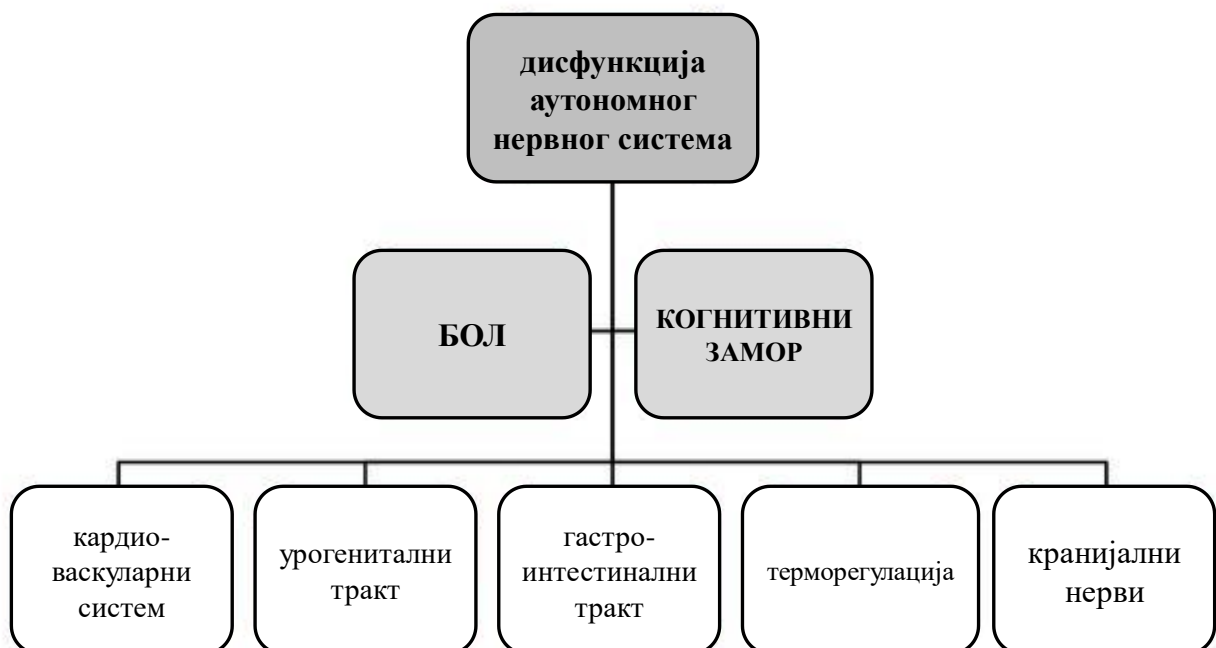
постављена, због порицања или непријављивања симптома), док је осталих 41% било неадекватно лечено. У целом узорку ($N=542$), 28% болесника је адекватно лечено од депресије и због тога су постигли ремисију. У другој студији *Mohr*-а и сар. (35), 65,6% болесника са депресијом није примало лекове, 4,7% је било субдозирано, 26,6% је примало адекватну дозу, а само 3,1% је примило дозе више од прописаних, што указује да у већини случајева терапија није била у складу са смерницама лечења за депресију. Правовремена и тачна дијагноза и адекватан третман депресије од огромног су значаја за лечење болесника оболелих од МС.

1.2. Аутономна дисфункција код болесника са МС

Дисфункција аутономног нервног система (Аутономна Дисфункција, АД) узрокује значајну инвалидност код болесника са МС, али и поред тога у поређењу са другим соматским симптомима, сметње Аутономног Нервног Система (АНС) у литератури и научним истраживањима остају занемарене. Процена и разумевање аутономне функције код болесника са МС је проблематично, због променљивости клиничких симптома и хетерогености у клиничком току болести. Тумачење механизма одговорних за АД код МС подразумева оштећење сензоријума, измењену неуралну интеграцију унутар ЦНС, ослабљене ефективне реакције или комбинацију свих ових фактора заједно (36). Дисфункција се може појачавати са погоршавањем болести и повећаном клиничком инвалидношћу.

Било која вегетативна функција може бити ослабљена због ширења лезија, и у том смислу АНС постаје веома важан. Будући да лезија ретко погађа само једно подручје, често се види сложена констелација симптома, који могу бити и прогресивни и регресивни. Ово посебно важи за мијелин, чији путеви могу бити погођени, као и симпатички и парасимпатички систем, који такође могу бити поремећени у различитом степену, што је приказано на Слици 4 (36).

Слика 4. Фокалне тачке аутономног нервног система код болесника са МС



Најчешће се пријављују гастроинтестинални (ГИ), урогенитални поремећаји (поремећај мокрења и импотенција) и дисфункција терморегулационог центра (прекоморна секретомоторна активност – знојење). Ове дисфункције су биле и повезане са тежом клиничком сликом МС.

Готово 70% оболелих од МС суочава се са дисфункцијом црева (опстипација чешће од инконтиненције). С обзиром да се услед МС успорава или нарушава пренос сигнала према мозгу и кичменој мождини, али и од њих, и да се јавља поремећај мишићних импулса који учествују у пражњењу црева. Због овога је блокирана повећана покретљивост дебелог црева, која иначе прати завршетак оброка (36, 37).

Генитоуринарна аутономна дисфункција значајно нарушава квалитет живота, а њени симптоми су бројни: ноћно мокрење, уринарна ретенција или инконтиненција, еректилна дисфункција... Истраживања указују да је 40–80% жена и 50–90% мушкараца погођено сексуалном дисфункцијом. Примарни узроци сексуалне дисфункције су последица оштећења ЦНС. Дисфункција мокраћне бешике је заступљена најмање код 80% болесника и настаје када нервни сигнали долазе са закашњењем до мокраћне бешике или уринарног сфинктера, или су блокирани због лезија на мозгу и/или кичменој мождини (36, 37).

Кардиоваскуларне (КВ) и секретомоторне неправилности у АНС код болесника са МС вероватно настају због плакова дистрибуираних по мозгу и кичменој мождини, који утичу на анатомски распрострањена аутономна регулаторна подручја и њихове везе. Области сиве масе мозга, као што су хипоталамус, медула и мозак, подложни су демјелинизацији, што доводи до оштећене контроле АНС и ендокрине функције у МС (36, 37).

КВ дисфункција се може препознати по: ортостатској интолеранцији (пад артеријске тензије при устајању), слабости, лошој толеранцији напора, вртоглавици, стално приступом тахикардијом, повременим кризама свести. Преваленца КВ дисфункције код болесника са МС се креће у распону од 7% до 60%. Кардијална аутономна неуропатија је независан фактор ризика за нежељене КВ догађаје: инфаркт срца, мождани удар и напрасну смрт. Истраживања указују да су парасимпатичке КВ абнормалности присутне код 16% болесника и да су повезане са озбиљнијом сликом МС, док су симпатичке КВ неправилности присутне код 13% болесника и нису показале значајну повезаност са тежином МС (37).

Већина болесника са МС доживљава пролазна/привремена погоршања клиничких знакова и неуролошких симптома након излагања врућем и влажном окружењу, названо *Uhthoff* феномен. Процењује се да 60 до 80% болесника са МС доживи *Uhthoff* феномен као резултат повишене телесне температуре (37). Прецизни механизми још увек нису потпуно схваћени, а највероватније је у питању смањена функцију знојења због смањеног излучивања зноја по жлезди, а не због смањеног регрутовања жлезди. Ослабљена функција знојења може указивати на аутономна оштећења у неуралној контроли судомоторних путева и/или неуронски изазваним периферним променама знојних жлезда, тј. атрофији жлезде. Чини се да се ослабљено знојење чешће јавља код болесника са МС са тежом или прогресивном природом болести (37).

Само је неколико студија користило пупилометријске тестове у процени болесника са МС. Отежаном испитивању симпатичког и парасимпатичког утицаја на величину зенице доприноси чињеница да многи болесници са МС већ имају анамнезу оптичког неуритиса, што мења физиолошку регулацију зенице (36).

1.3. Психосоцијалне карактеристике, аутономна дисфункција и утицај на квалитет живота у МС

Болесници са МС често свакодневно осећају страх од могућности појаве релапса, због чега живот са МС за болеснике може постати тежак изазов. МС може смањити квалитет живота (енг. *Quality of Life, QoL*), тако што утиче на болесникову способност за рад и обављање свакодневних животних активности. Оболели од МС често доживљавају симптоме који узрокују неугодност и бол, осећају фрустрацију, изолованост, што значајно нарушава квалитет живота (20).

Светска здравствена организација, дефинише *QoL* као перцепцију живота појединца у контексту културе и вредности у којем живи, као и у односу на њихове циљеве, очекивања, стандарде и бриге. Неке дефиниције *QoL* фокусирају се на субјективну перспективу здравственог стања, док су друге конструкције шире и укључују објективне показатеље здравља, становања и других материјалних околности. Већина *QoL* модела одражава вишедимензионални концептуални приступ и често укључује физичке, менталне, социјалне и функционалне аспекте здравља (38).

Особине личности и стратегије суочавања са стресом су препознати као битан фактор за варијабилност између особа у односу на квалитет живота (19, 40).

Високи неуротицизам доводи од чешћих жалби на бол, соматизације и може бити узрок раније смрти оболелих (41). Са друге стране, адаптивне особине личности (екстраверзија и савесност) су мање погођене стресом, односно оболели ефикасније управљају својом болешћу, што је од значаја за доживљај психолошког благостања и укупног квалитета живота (42).

За болеснике са МС стратегије суочавања са стресом играју важну улогу у прилагођавању психосоцијалним проблемима и утичу на квалитет живота. Пасивне стратегије, које обухватају повлачење, избегавање, нарушавају квалитет живота, и повећавају ризик за психичке проблеме, као што су депресија и анскиозност (44).

Поремећаји аутономног нервног система, укључујући поремећаје знојења, мокраћне функције, ортостатску дисрегулацију, гастроинтестиналне симптоме и сексуалну дисфункцију, честе су компликације које смањују квалитет живота оболелих (20, 36).

1.4. Психосоцијалне карактеристике и аутономна дисфункција у МС

Аутономни нервни систем један је од главних неуронских путева који је активиран стресом. У ситуацијама које су повезане са хроничним стресом, као што је нпр. МД, симпатички нервни систем се може континуирано активирати без адекватног супротстављања парасимпатичког нервног система. Као резултат тога, долази до активације имунског система и повећања нивоа проинфламаторних цитокина (45). Низ епидемиолошких студија указује да болесници са МД имају повећан ризик за КВ болести и морбидитет. Такође многи симптоми депресије (нпр. сува уста, затвор...), сугеришу на постојање аутономне дисфункције и у депресији. Наиме, депресивни поремећај је повезан са вишом симпатичком и нижом парасимпатичком активношћу (смањена вагална модулација срца), као и са симпатовагалном неравнотежом. Специфични механизам ЦНС који условљава измењену активност АНС у депресији још увек није у потпуности разјашњен (46).

Неуротицизам показује рањивости особе за емоционалне поремећаје. Студије које су користиле неуровизуализационе методе, показале су повезаност индивидуалних разлика у неуротицизму са појачном активношћу у левом темпоралном режњу,

предњем режњу и амигдалама. Ове мождане структуре, нарочито предњи цингуларни кортекс (лат. *Anterior cingulate cortex*, ACC), учествују и у прилагођавању АНС у реакцији на антиципирани стрес. Односно, неуротицизам и АНС деле део анатомске основе (47).

Три најчешће коришћена КВ периферна индекса АНС су: интервал-ритам интервал (енг. *Interval-Rhythm Interval*, IRI), варијабилност срчаног ритма (енг. *Heart Rate Variability*, HRV) и барорефлексна осетљивост (енг. *Baroreflex Sensitivity*, BRS). BRS би могла бити бољи показатељ функције АНС, јер је под утицајем симпатикуса и парасимпатичких грана АНС, док на HRV утиче само парасимпатички огранак АНС. Ипак, и HRV и BRS показали су се корисним показатељима аутономне дисрегулације код болесника са депресијом. Веза између неуротицизма и откуцаја срца (енг. *Inter-Beat Interval*, IBI) често је проучавана, али су закључци ипак недоследни. Наиме, нека истраживања показују да особе са високо израженим неуротицизмом имају релативно дуге IBI (тј. мањи број откуцаја срца), док друга истраживања нису пронашла те везе (47).

Досадашња истраживања показују да функционисање АНС може бити повезано са екстраверзијом, у смислу да је екстраверзија повезана са пупиларном дисфункцијом (дилатација зеница) (48). Ипак, ови резултати су се разликовали зависно од основне линије која се користила за мерење величине зенице, тако да се нису показали сигурним показатељем повезаности екстраверзије и пупиларне дисфункције.

Када су у питању стратегије суочавања са стресом, истраживања стреса на анималном моделу су разликовала два основна обрасца суочавања: „активни образац“ и „пасивни образац“. Активни одговор карактерише типичан одговор борбе-бега у аверзивним ситуацијама и повезан је са контролом територије, агресијом и преузимањем ризика. Пасивни стил суочавања је повезан са реакцијама повлачења у аверзивним ситуацијама, коју карактерише непокретност и низак ниво агресије. Стратегије суочавања имају и своје физиолошке ефекте, јер утичу и на АНС. Делови мозга као што су амигдала, хипоталамус и мождано стабло неопходни су за аутономне реакције на стресоре (49). Емоционална перцепција ситуације изазва промене аутономне равнотеже, било према симпатичкој, било према вагалној активности. Позитивне емоције значајно повећавају вагални тон, док се супротно догађа са негативним емоцијама. Стога се претпоставља да вагални тон одражава валентну димензију афекта (49).

Аутономна активност у мировању повезана је са неколико особина понашања, као што су кооперативно понашање (особине личности пријатности), хронична агресија и импулсивност (особине личности неуротицизма). Ови налази подупиру претпоставку да је активно суочавање повезано са већом активношћу симпато-адрено-медуларног система (49).

1.5. Психосоцијалне карактеристике и имунска дисфункција у МС

Карактеристике депресије, као што су социјално повлачење, анорексија и анхедонија, могу да помогну имунском систему у одговору на инфекцију. Појачана секреција проинфламаторних цитокина у ЦНС и на периферији може условити и измене у понашању (понашање у болести, енг. *Sickness Behaviour*). Студије близанаца су показале наследну везу између депресије и инфламације, а новија истраживања указују на пластичну природу упалних гена, нарочито утицај штетних догађаја у детињству на имунски систем и каснију подложност депресији (50).

Код болесника са депресијом су измерени повишени серумски нивои цитокина упале *IL-6* и фактора некрозе тумора алфа (енг. *Tumor Necrosis Factor, TNF- α*), као и повишени нивои цитокина типа-1 имунског одговора интерферона-гама (енг. *Interferon gamma, IFN- γ*), док су антиинфламаторни цитокини типа-2 имунског одговора (*IL-4* и *IL-10*) значајно нижи код болесника са депресијом. Тежина депресије је повезана са нижим концентрацијама *IL-10* и са вишим односом *IL-6/IL-10* (51, 52). *IL-13* је повезан са тежином депресивних симптома, као и соматско-афективним и когнитивним димензијама депресије (53).

Проинфламаторни аутореактивни $CD4^+$ помоћни Т-лимфоцити (енг. *T helper, Th*) типа-1 специфично препознају одређене антигене и започињу аутоимунски одговор у ЦНС. Активирани аутореактивни *Th1* лимфоцити продукују проинфламаторне цитокине, као *IFN- γ* , који остварује вишеструке инфламаторне и патогене ефекте у ЦНС, као што су стимулација експресије хуманих леукоцитних антигена у антиген презентујућим ћелијама, стимулација транспорта Т-лимфоцита у ткиво ЦНС и иницијацију ћелијске смрти, апоптозе. *Th2* лимфоцити су функционална субпопулација помоћних Т-лимфоцита, који инхибирају *Th1* одговор, чиме остварују протективну улогу. Наиме, инхибиција *Th1* одговора постиже се деловањем антиинфламаторних цитокина, *IL-4*, *IL-10*, *IL-13*, које луче *Th2* лимфоцити, што резултује значајним побољшањем клиничке слике болести (50, 52). *TNF- α* појачава унос моноамина, подстиче патолошку хиперактивност хипоталамо-хипофизно-адrenalне осовине (енг. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA*) и повећава активност индол-2,3-диоксигеназе. Ове активности *TNF- α* знатно утичу на смањење нивоа серотонина у ЦНС и продубљују депресивну симптоматологију (54).

Када су у питању стратегије суочавања са стресом, показано је да болесници који користе пасивне стратегије нису само осетљивији на развој депресије, већ имају и повишене серумске нивое цитокина упале (*IL-6* и *TNF- α*), у поређењу са болесницима који усвајају активне стратегије суочавања (31). Региони мозга осетљиви на стрес су локус церулеус (лат. *Locus Coeruleus, LC*) и дорзално језгро рафе (лат. *Nuclei Raphe Dorsalis, NRD*), односно изворна језгра главних моноамина, која играју улогу у бихевиоралном одговору на превазилажење стреса. Ова два моноаминергичка система такође су укључена у патофизиологију депресије и стога представљају потенцијалне регије мозга које повезују стрес са депресијом. Пасивни стил суочавања са стресом у анималном модел, показује различиту експресију гена у *LC* и *NRD*. Анимални фенотип који показује пасивно понашање савладавања стреса, односно коришћење пасивних стратегија, карактерише скраћена латенца пораза тзв. *SL* (енг. *Shorter Latency*) фенотип. Супротно томе, фенотип који прихвата активну стратегију суочавања са стресом, карактерише се продуженом латенцом пораза тзв. *LL* (енг. *Longer Latency*) фенотип и управо овај фенотип показује општу отпорност на многе патолошке последице које су примећене у фенотипу *SL* (понашање изазвано стресом, неуроендокрине и КВ промене сличне онима које се јављају током депресије). Значајно је да су код пасивног *SL* фенотипа измерени повишени серумски нивои проинфламаторних цитокина, док активни *LL* фенотип спречава пораст тих цитокина (21).

Високо изражен неуротицизам и ниска савесност често су повезани са нездравим стилевима живота и лошијим здравственим исходом. Негативне последице на здравље могу бити индиректно повезане због ризичног понашања, као што је: пушење, прекомерно једење, узимање дрога и алкохола (31).

Истраживања *IL-6* и особина личности и даље су ретка. Будући да особе које пате од депресије често имају повишен ниво *IL-6*, истраживања су углавном била фокусирана на неуротицизам и екстраверзију. Нека испитивања нису успела да пронађу везу између *IL-6* и више израженог неуротицизма, можда због ограничене величине

узорка или старијег животног доба испитаника (55). Са друге стране, друга истраживања указују да инфламација може бити повезана са више израженим неуротицизмом, док је више изражена екстраверзија у ствари заштита од инфламације (56). На пример, након што су били изложени риновирусу, испитаници са екстраверзијом као позитивном емоционалношћу имали су ниже вредности *IL-6*, као и мање симптома болести (57). *Martin* и сар. (58) су нашли да је изражен неуротицизам повезан са вишим нивоима *IL-6*, због понашања која потенцира инфламаторне процесе (нпр. пушење).

До сада је било свега пар истраживања између *IL-6* и савесности. С обзиром да висока савесност имала благотворна дејства по здравље, високо изражена савесност се повезује са нижим серумским нивоима *IL-6* (17). Непријатељство и љутња условљавају више нивое *IL-6*, тако да је за очекивање да ће непријатељски аспекти неуротицизма, као што су љутња и непријатељство, условити повишење серумског *IL-6* (17). Мета-анализа указује да је више изражен неуротицизам у комбинацији са слабо израженом савесношћу и отвореношћу повезан са повишеним нивоима цитокина упале *IL-6*, док подкатегорију неуротицизма која се односи на љутњу и непријатељство прати пораст нивоа *TNF-α* (59, 60). Више изражена екстраверзија и савесност, позитивно су повезани са сниженим нивоима *IL-6*. Неуротицизам и отвореност ка искуству, нису показали значајну повезаност са било којим упалним биомаркерима (61).

Истраживање спроведено у Америци ($N=1054$), показало је да постоји интеракција између савесности, неуротицизма и *IL-6* (62). Наиме, особе са високим скоровима у овим особинама личности показале су ниже нивое *IL-6*. Ова интеракција подржава концепт „здрог неуротицизма“ (који је први описао *Friedman*), по коме је здрава анксиозност генерисана неуротицизмом праћеним високом савесношћу и тиме доводи до пажљивијег начина живота (63). У истраживању које је додатно укључило и мета-анализу студија *IL-6*, савесност је била обрнуто повезана са серумским нивоима *IL-6*, док није утврђена значајност у вези са неуротицизмом, екстраверзијом и пријатношћу (64). Већа отвореност ка искуству показала је обрнуту повезаност са нивоима *IL-6*, код 200 особа старије животне доби, као и код претходно наведеног истраживања споредног у Америци (62, 65). Резултати најважнијих студија која се односе на особине личности и маркере инфламације приказани су у Табели 1 (54).

Табела 1. Цитокини упале (*IL-6* и *TNF-α*) и особине личности

- | | |
|-------------------|---|
| 1. ↑ <i>IL-6</i> | ↑ Неуротицизам
↓ Савесност
↓ Отвореност
↑ Импулсивност |
| 2. ↑ <i>TNF-α</i> | ↑ Љутња, непријатељство |

Фактор раста нерава (*Nerve Growth Factor, NGF*) је модулаторни фактор *HPA* осовине и утиче на функционисање неуроендокриног и имунског система. *NGF* је први идентификован и најкомплетније окарактерисан члан неуропротективних молекула. *NGF* у лимбичким подручјима ЦНС учествује у регулацији расположења и когниције, налази се и у ћелијама имунског и ендокриног система, па може функционисати као интерцелуларни или чак хуморални фактор, који помаже у ендокрином одговору на стрес. У анималном моделу су измерени системски нижи нивои *NGF* у синдрому сличном депресији, које се карактерише анхедонијом, смањеним уносом хране,

проблемима са спавањем, психомоторном успореношћу (66). Већина клиничких истраживања указала је на смањење серумских нивоа *NGF* код болесника са депресијом, високим неуротицизмом и пасивним стратегијама суочавања (67, 68). Насупрот томе, друге студије указују да нема разлике у серумским концентрацијама *NGF* између здравих испитаника и болесника са депресијом. Ова неусклађеност у истраживањима може се тумачити као резултат разлика у избору испитаника, методама мерења или у времену обављања процене (66).

Мета-анализа указала је на значајну повезаност између периферних нивоа *NGF* и тежине депресије, мерену Хамилтоновом скалом депресивности (енг. *Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD*), као и значајно ниже нивое *NGF* код болесника са МД него код здравих испитаника. Различита соматска обољења (нпр. метаболичка, КВ болести...) могу да измене нивое *NGF* (67).

Примећена је и повезаност између промена нивоа *NGF* и понашања сличних анксиозности код људи. Утврђен је пораст нивоа *NGF* у крви младих војника који су доживели свој први скок падобраном, што имплицира да је ослобађање *NGF* у крвотоку изазвано стресом и узбудљивим искуством. Да *NGF* има кључну улогу у анксиозним стањима сугеришу и налази који показују да је одвикавање од алкохола/хероина код људи такође повезано са променама нивоа *NGF* у крви (69). Нивои *NGF* у крви се повећавају као одговор на анксиозност и стања акутне узбуђености, као и у пријатном окружењу (70).

1.6. Аутономна и имунска дисфункција у МС

АД у МС се објашњава лезијама у регијама одговорним за аутономну регулацију (перивентрикуларни регион IV мождане коморе, мождано стабло и продужена мождина), а последњих година све више истраживања указује да АНС има критичну улогу у посредовању интеракција између нервног и имунског система, као два важна адаптивна система, за које је првобитно сматрано да функционишу независно један од другог (71). Проинфламаторни цитокини типа-1 активирају аферентна влакна вагусног нерва, која након тога активирају еферентна влакна вагуса, што доводи до прекомерне активности парасимпатикуса.

Интероцептивне области мозга интегришу висцералне сензорне информације и регулишу аутономну функције, док еферентни вагусни нерв контролише парасимпатички нервни систем неколико аутономних функција. Цитокини имају утицај на контролу аутономног функционисања активирањем усходних влакана нерва вагуса, који касније активира нисходна влакна нерва вагуса (71). Ово може довести до прекомерне парасимпатичке активности, која узрокује поремећај аутономне контроле. Аутономне функције, које би требало да буду под директном контролом нисходних влакана, углавном су поремећене овом прекомерношћу (75). Могуће је да је заједнички патолошки механизми хроничне периферне инфламације и резултујуће прекомерне активности вагусног нерва, управо замор и аутономне абнормалности код болесника са МС (72). Хронична периферна упала и прекомерна активност вагусног нерва стварају замор и аутономне абнормалности код болесника са МС (72). Цитокини упале *TNF- α* и *IFN- γ* су значајно виши код замора, а тежина замора значајно корелира са повећањем ортостатске интолеранције (73). Модел замора везаног за МС претпоставља заједничку неуронску мрежу за когнитивни замор и аутономну дисфункцију, тј. аберантну активност вагалног нерва изазвану инфламаторним процесима. *Hanken* и сар. (74), развили су модел који објашњава замор код МС. Према овом моделу, телесно повећана инфламација игра главну улогу у стварању замора код болесника са МС. Наиме,

проинфламаторни цитокини активирају аферентна влакна вагусног нерва, која преносе информације о телесној упали на интерактивне области мозга (нуклеус трактус солитариус, хипоталамус, предњи цингуларни кортекс, амигдала). Ова активност изазвана инфламацијом у интероцептивним можданим подручјима, повезана је са осећајем замора код болесника са МС. Постоје и други модели који покушавају да објасне појаву когнитивног замора. Нервне структуре које играју важну улогу у моделу замора везаног за МС су: вагусни нерв и интероцептивна подручја мозга и АНС (53).

2. ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА

На основу података изнетих у уводу, постављене су следеће хипотезе:

1. Психосоцијалне карактеристике корелирају позитивно са аутономном дисфункцијом.
2. Психосоцијалне карактеристике и аутономна дисфункција су у позитивној корелацији са лошијим квалитетом живота.
3. Аутономна дисфункција, психосоцијалне карактеристике код болесника са МС РР тока су у позитивној корелацији са серумском концентрацијом цитокина упале (*TNF- α* , *IL-6*) и цитокинима типа-1 имунског одговора (*IFN- γ*).
4. Мањи степен аутономне дисфункције, психосоцијалне карактеристике код болесника са МС директно корелира са измереним вредностима серумских цитокина представника типа-2 имунског одговора (*IL-4*, *IL-13*) и *NGF*.

2.1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Испитати психосоцијалне карактеристике: стратегије суочавања Инвентаром стратегија суочавања (енг. *Coping Strategies Inventory, CSI-72*), ниво депресивности Бековом скалом депресивности (енг. *Beck Depression Inventory, BDI-IA*), особине личности ревидираним *NEO*-инвентаром личности (енг. *Revised NEO Personality Inventory, NEO-PI-R*), код оболелих од МС РР тока и код контролне групе.
2. Испитати постојање аутономне дисфункције валидираном скалом процене (енг. *Composite Autonomic Symptom Scale-31, COMPASS-31*), код оболелих од МС РР тока и код контролне групе.
3. Испитати квалитет живота упитником квалитета живота код оболелих од МС РР тока (енг. *Multiple Sclerosis Quality of Life, MSQoL-54*).
4. Испитати серумске нивое цитокина: упале (*TNF- α* , *IL-6*), представника тип-1 имунског одговора (*IFN- γ*), представника тип-2 имунског одговора (*IL-4*, *IL-13*) и *NGF*, код оболелих од МС РР тока и упоредити резултате са измереним код контролне групе.
5. Анализирати повезаност психосоцијалних карактеристика, са квалитетом живота (*MSQoL-54*) и са аутономном дисфункцијом (*COMPASS-31*), код оболелих од МС РР тока.
6. Анализирати повезаност психосоцијалних фактора и аутономне дисфункције, са серумским нивоима цитокина упале (*TNF- α* , *IL-6*), представника типа-1 имунског одговора (*IFN- γ*), типа-2 имунског одговора (*IL-4*, *IL-13*) и *NGF*, код оболелих од МС РР тока.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Основни подаци о испитаницима

У овој студији је учествовало 66 болесника са дијагнозом клинички дефинитивне МС РР тока. Контролна група је формирана од 57 здравих испитаника, добровољних давалаца крви на Институту за трансфузиологију и хемобиологију Војномедицинске академије, Београд (ВМА). Здрави контролни испитаници су по полу, узрасту и образовном нивоу одговарали болесницима са МС РР.

Спровођење истраживања одобрено је од стране Етичког комитета ВМА (одлука донесена 6. децембра 2013. године, број одобрења: 0901-2-50/15). Испитаницима су дате све неопходне информације и објашњења и могли су да поставе сва за њих битна питања. Болесници и здраве контроле, пре укључивања у студију, потписали су образац сагласности за учешће у студији, у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (енг. *Good Clinical Practice, GCP*) и наведеним одобрењем Етичког комитета ВМА.

Дијагноза МС РР тока, постављена је од стране неуролога, на основу Мек Доналдових критеријума из 2010. године (76), који је такође одређивао и скор на Проширеној скали онеспособљености (енг. *Expanded disability status scale, EDSS*) (77). $EDSS=5,5$ је граница до које је болесник способан да хода самостално 100 m; $EDSS >6$ сматран је тежом функционалном онеспособљеношћу. Сви испитаници су били на имуномодулаторној терапији. Ова клиничка студија се спороводила у Клиници за неурологију и психијатрију, ВМА.

3.1.1. Критеријуми за укључење испитаника

Критеријуми за укључивање испитаника у ову студију су били:

1. оба пола, старосне доби између 18 и 55 година;
2. потписан образац сагласности за учешће у студији;
3. дијагноза клинички дефинитивне МС РР тока од неуролога, према ревидираним Мек Доналдовим критеријумима из 2010. године;
4. $EDSS \leq 6.0$.

3.1.2. Критеријуми за искључење испитаника

Критеријуми за искључивање испитаника из студије су били:

1. друге болести ЦНС (осим МС);
2. озбиљнија повреда главе у предходној медицинској историји;
3. клинички дефинисан релапс основног обољења у протекла 3 месеца;
4. примена кортикостероидне терапије у протекла 3 месеца;
5. предходна историја хепатичке/реналне инсуфицијенције;
6. дијабетес мелитус;
7. артеријска хипертензија;
8. употреба алкохола или психоактивних супстанци;
9. малигна обољења;
10. оштећење слуха;
11. бинокуларна визуелна активност $\leq 75\%$;
12. трудноћа.

4. ИНСТРУМЕНТИ И ПОСТУПЦИ

За потребе овог истраживања су процењиване особине личности, стратегије суочавања са стресом, тежина депресије, аутономна дисфункција и квалитет живота болесника са МС.

Клинички параметри су процењивани увек од стране истог психијатра, са одговарајућим квалификацијама и вишегодишњим искуством у раду са поменутиим инструментима (скалама) клиничке процене. Све примењене скале процена су примењиване у облику који је валидиран за нашу популацију.

4.1. Клиничке скале

1. Ревидирани *NEO*-Инвентар личности (енг. *Revised NEO Personality Inventory, NEO-PI-R*), са 240 ставки, мери пет главних домена личности (неуротицизам, екстраверзију, отвореност, пријатност и савесност) и пружа свеобухватну и детаљну процену личности испитаника (78–80).
2. Инвентар стратегија суочавања (енг. *Coping Strategies Inventory-72, CSI-72*) је скала самопроцене са 72 ставки и користи се за процену когнитивних способности и понашања, повезаних са одређеним стресором. На почетку се тражи од испитаника да опише стресни догађај, било онај који субјект самостално одабере или онај који је субјект одабрао унутар одређених ограничења. Ова ограничења намеће експериментатор и могу укључивати, на пример, ограничења времена или врсте ситуације. Ставке се односе се на различите стратегије суочавања које се могу користити за решавање стресне ситуације. Од испитаника се тражи да означи у којој је мери свака стратегија суочавања коришћена у суочавању са одабраним стресором. Одговори се бележе на *Likert* – овој скали од пет тачака. Има осам примарних субскала, са опцијом за четири секундарне субскале и две терцијарне субскале. Примарне субскале су: решавање проблема, когнитивно реструктурирање, социјална подршка, експресија емоција, избегавање проблема, жељно размишљање (маштање), социјално повлачење и самокритицизам. Решавање проблема, когнитивно реструктурирање, избегавање проблема и маштање, стратегије суочавања усмерене на проблем, где су прве две активне стратегије, а друге две пасивне стратегије. Социјална подршка, експресија емоција, самокритика и социјално повлачење су стратегије суочавања усмерене на емоције, где су прве две активне стратегије, а друге две пасивне стратегије (81, 82).
3. Бекова скала депресивности (енг. *Beck Depression Inventory-IA, BDI-IA*) је самоописна мера депресивних симптома. Садржи 21 питање, која се процењују на четворостепеној скали (0–3), где веће вредности означавају већи интензитет симптома. Максимални број бодова је 63. Резултат између 0–9 означава да нема симптома депресије; 10–15 је блага депресија; 16–19 је блага до умерена депресија; 20–29 је умерена депресија; 30–63 означава тешку или клиничку депресију (83, 84).
4. Скала процене аутономне дисфункције (енг. *Composite Autonomic Symptom Scale-31, COMPASS-31*). Питања процењују тежину аутономних симптома у шест различитих домена, укључујући ортостатску интолеранцију, вазомоторну, секретомоторну, гастроинтестиналну, сфинктерну и пупиломоторну активност. Укупни резултат се креће од 0 до 100, веће оцене одражавају тежу аутономну дисфункцију (85, 86).
5. Квалитет живота МС (енг. *Multiple Sclerosis Quality of Life-54, MSQoL-54*) је мултидимензионална скала самопроцене квалитет живота. Овај инструмент има 54 ставки са 12 субскала, уз два сажета резултата и две додатне мере са једном ставком. Субскале су: физичка функција, ограничења улога – физичка, ограничења

улога – емоционална, бол, емоционално благостање, енергија, перцепција здравља, друштвена функција, когнитивна функција, здравствена тескоба, укупни квалитет живота и сексуална функција. Сумарни резултати су резиме физичког здравља и менталног здравља. Појединачне мере су задовољство сексуалном функцијом и променом здравља (87, 88).

4.2. Одређивање серумске концентрације цитокина и *NGF*

Крв за анализу цитокина и *NGF* је узимана из антекубиталне вене болесника са МС РР тока и здравих контролних испитаника. Узорковање крви за мерење нивоа цитокина и неуротрофичног фактора болесника обављена је у Клиници за неурологију и психијатрију ВМА, а добровољних давалаца контролне групе у Институту за трансфузиологију и хемобиологију ВМА.

Серумске концентрације свих цитокина и *NGF* су одређиване комерцијалним тестом (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA*). Издвојени серум болесника и здравих контрола је био замрзнут на -20°C до извођења анализе. Концентрација цитокина је мерена *ELISA* методом према утврђеном протоколу произвођача (*R&D Systems, Minneapolis, MN, USA*) на Одељењу за клиничку и експерименталну имунологију, Института за медицинска истраживања ВМА и у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија (Центар изузетних вредности), Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

У микроплочама обложеним моноклонским антителима, специфичним за испитиване цитокине, додавани су узорци серума у адекватном разблажењу, а затим инкубирани по утврђеном протоколу. Након прве инкубације и испирања додаван је коњугат по протоколу, инкубиран и након последњег испирања додат субстрат. Процес развијања боје након додатог субстрата је заустављен, а интензитет боје мерен је на спектрофотометру (450/650 nm, *ELISA processor II, Boehring, Nemačka*).

4.3. Врста студије

Студија је дизајнирана као опсервациона студија пресека, односно корелационо истраживање са контролном групом. План истраживања заснован је на дизајну других сличних публикованих студија. У истраживачком центру Клинике за неурологију и психијатрију ВМА у Београду обављан је одабир и праћење болесника. Укључивање испитаника је спровођено сукцесивно, према укључујућим и искључујућим критеријумима почевши од првог дана студије па надаље, до дана када је био достигнут укупан број испитаника, а сходно претходном прорачуну величине студијског узорка.

4.4. Статистичка обрада

Подаци су анализирани помоћу *SPSS v. 23.0 (IBM Corp., SAD)* статистичког софтвера. Социодемографски и клинички подаци су приказани помоћу метода дескриптивне статистике: апсолутни и релативни бројеви, проценти (%), аритметичка средина и стандардна девијација (енг. *Standard Deviation, SD*).

За поређење социодемографских карактеристика код оболелих од МС РР тока и здравих контрола, коришћен је хи-квадрат (енг. χ^2) и Студентов т-тест (енг. *t-test*), а када није било оправдано радити χ^2 тест (фреквенца у ћелијама мања од 5) био је рађен С коефицијент.

За поређење особина личности и стратегија суочавања са стресом код оболелих од МС РР тока и здравих контрола, коришћена је мултиваријатна анализа варијансе (енг. *Multivariate Analysis of Variance, MANOVA*) и анализа варијансе (енг. *Analysis of Variance, ANOVA*). За поређење тежине депресије и аутономне дисфункције код оболелих од МС РР тока и здравих контрола коришћен је *t-test*. За поређење серумских нивоа цитокина репрезентата типова имунског одговора код оболелих од МС РР тока и здравих контрола коришћен је *t-test*. Статистичка значајност је одређена вредношћу $p < 0,05$.

За одређивање корелације психосоцијалних фактора (особине личности, стратегије суочавања са стресом и депресије) и психосоцијалних фактора, аутономне и имунске дисфункције и квалитета живота, коришћен је Пирсонов коефицијент корелације. Статистичка значајност је одређена вредношћу $p < 0,05$.

Такође је анализирана повезаност особина личности и пола, дужине трајања болести и проширене скале онеспособљености. За анализу повезаности особина личности и пола (мушки, женски) коришћена је *MANOVA*. За корелацију особина личности са дужином трајања болести и тежином онеспособљености коришћен је Пирсонов коефицијент корелације. Статистичка значајност је одређена вредношћу $p < 0,05$.

Подаци су приказани табеларно.

5. РЕЗУЛТАТИ

Резултати овог истраживања су приказани у две категорије:

1. поређење групе болесника са МС РР тока ($N=66$) и контролне групе здравих испитаника ($N=57$);
2. специфичности субпопулације болесника са МС РР тока ($N=66$).

5.1.1. Социодемографске карактеристике испитаника

У студију је било укључено укупно 66 болесника са дијагностикованом МС РР тока и 57 здравих контролних субјеката.

Основне социодемографске карактеристике испитаника (група болесника са МС РР тока и контролна група здравих) приказане су на Табели 2.

Табела 2. Социодемографске карактеристике испитиваног узорка

варијабла		група болесника са МС РР тока ($N=66$) N (%) или $AS^1 \pm SD^2$	контролна група здравих испитаника ($N=57$) N (%) или $AS^1 \pm SD^2$	χ^2 или t -test или C коефицијент	p
пол	мушкарци / жене	32 (48,5%) / 34 (51,5%)	27 (47,4%) / 30 (51,5%)	$\chi^2 = 0,015$	0,902
године живота		$41,6 \pm 7,1$	$40,8 \pm 9,4$	t -test = 0,532	0,596
едукација (године)	8–12	4 (6,0%)	28 (49,1%)	$C = 0,240$	0,110
	12–16	46 (70,1%)	11 (19,3%)		
	> 16	16 (23,9%)	18 (31,6%)		
брачно стање	самци	7 (10,6%)	13 (22,8%)	$C = 0,219$	0,184
	ожењени	55 (83,3%)	40 (70,2%)		
	разведени/удовци	4 (6,1%)	4 (7,0%)		
запосленост	радни однос	25 (37,9%)	51 (89,5%)	$C = 0,470$	0,000*
	пензија	24 (36,4%)	1 (1,8%)		
	издржавано лице	17 (25,8%)	5 (8,7%)		
инвалидност	нема / има	34 (51,5%) / 32 (48,5%)	55 (96,5%) / 2 (3,5%)	$C = 0,448$	0,000*
основа инвалидности	МС/друго	32 (100%) / 0	0 / 2 (100%)	$C = 0,707$	0,000*
пушење	никада	19 (28,8%)	20 (35,1%)	$\chi^2 = 11,333$	0,003*
	раније пушио	31 (47,0%)	11 (19,3%)		
	пуши	16 (24,2%)	26 (45,6%)		
психијатријска помоћ	да / не	11 (16,7%) / 55 (83,3%)	5 (8,8%) / 52 (91,2%)	$\chi^2 = 1,685$	0,194

¹AS – аритметичка средина; ²SD – стандарна девијација; МС – мултипла склероза; * $p < 0,05$.

У групи болесника са МС РР тока било је 51,5% особа женског пола, односно било је 34 жене. Особе мушког пола су биле заступљене са 48,5%, односно било је 32 мушкараца. Просечна старост болесника је била 41,6 ($\pm 7,1$).

У контролној групи било је 51,5% особа женског пола, односно 30 жена. Особе мушког пола су биле заступљене са 47,4%, тј. било је 27 мушкараца. Просечна старост контролне групе била је 40,8 ($\pm 9,4$).

Није било статистичке значајности по полу ($\chi^2=0,015$; $df=1$; $p=0,902$) и годинама живота ($t\text{-test}=0,532$; $df=120$; $p=0,596$) између група болесника са МС РР тока и контролне групе здравих испитаника. У групи болесника са МС, као и у контролној групи испитаника, највећи број испитаника је био у брачној заједници, 83,3% ($N=55$) код болесника са МС *versus* (*vs*) 70,2% ($N=40$) у контролној групи здравих, међутим није било статистичке значајности између група испитаника ($C=0,219$; $p=0,184$).

Постоји статистичка значајност између болесних са МС РР тока и контролне групе када је у питању запосленост ($C=0,470$; $p=0,000$). У групи болесника са МС РР тока значајно је мање испитаника запослено него у контролној групи здравих ($N=25$, односно 37,9% *vs* $N=51$, односно 89,5%).

Постоје разлике између групе болесних и здравих у односу на инвалидност. У МС групи је значајно више особа са инвалидитетом ($C=0,448$; $p=0,000$), односно 32 (48,5%) болесника са МС има инвалидитет, док је само 2 (3,5%) испитаника без МС имало неки вид инвалидитета. Такође постоји висока повезаност између припадности групи и основа инвалидности.

Постоје разлике између група у односу на пушачке навике ($\chi^2=11,333$; $df=2$; $p=0,003$), активних пушача је више у контролној групи 45,6% ($N=26$), док је оних који су пушили, а сада не пуше, више у МС групи ($N=31$ или 47%).

5.1.2. Психосоцијалне карактеристике испитаника

MANOVA је показала да постоји разлика између група у односу на особине личности (*NEO-PI-R*), тој разлици доприноси само разлика у односу на отвореност ка искуству, при чему више скорове имају болесници са МС РР тока ($F=6,220$; $p=0,014$). За друге особине личности није нађена статистички значајна разлика између група. Постоји разлика између група у односу на испољену депресивност, у смислу да болесници МС РР групе имају више скорове на *BDI-IA* у односу на контролну групу ($t\text{-test}$ 2,138; $df=115$; $p=0,035$), али ипак испитаници обе групе имају веома ниске скорове на овом тесту.

Табела 3. Психосоцијалне карактеристике болесника са МС РР тока и контролне групе здравих испитаника

клиничке скале процене		група болесника са МС РР тока (N=66) AS ¹ ± SD ²	контролна група здравих (N=57) AS ¹ ± SD ²	F или t- test	p
NEO-PI-R ³	неуротицизам	144,6 ± 12,7	142,9 ± 10,9	0,475	0,492
	екстраверзија	154,1 ± 14,4	151,6 ± 13,7	0,268	0,606
	отвореност	162,7 ± 15,9	155,3 ± 11,1	6,220	0,014*
	пријатност	159,5 ± 12,1	157,3 ± 8,6	1,785	0,184
	савесност	163,7 ± 11,8	162,9 ± 9,8	0,001	0,975
CSI-72 ⁴	решавање проблема	19,8 ± 10,3	20,8 ± 6,2	0,308	0,581
	когнитивно реструктурирање	17,7 ± 9,6	21,3 ± 6,8	4,353	0,040*
	показивање емоција	15,3 ± 8,3	18,4 ± 6,5	3,869	0,05*
	социјална подршка	15,6 ± 9,9	21,7 ± 6,6	11,19	0,001**
	избегавање проблема	10,3 ± 7,3	13,1 ± 5,2	4,559	0,035*
	маштање	15,1 ± 9,1	17,2 ± 7,1	1,442	0,233
	самоокупителност	6,2 ± 7,6	11,9 ± 9,4	11,121	0,001**
	социјално повлачење	9,9 ± 6,8	13,4 ± 6,7	6,651	0,011*
	активне стратегије	68,2 ± 34,2	82,7 ± 21,9	5,104	0,026*
пасивне стратегије	41,6 ± 25,2	55,6 ± 23,9	7,367	0,008**	
BDI-IA ⁵		8,5 ± 8,9	5,4 ± 6,4	2,138	0,035*

¹ AS – аритметичка средина; ² SD – стандардна девијација; ³ NEO-PI-R – Ревидирани NEO-Инвентар личности; ⁴ CSI-72 – Инвентар стратегија суочавања (енг. *Coping Strategies Inventory-72*); ⁵ BDI-IA – Бекова скала депресивности (енг. *Beck Depression Inventory-IA*); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Постоји значајна разлика између група по питању стратегија суочавања са стресом (видети Табелу 3). Тој разлици доприносе активне стратегије когнитивног реструктурирања ($F=4,353$; $p=0,040$), показивања емоција ($F=3,869$; $p=0,05$), социјалне подршке ($F=11,19$; $p=0,001$), и пасивне стратегије избегавања проблема ($F=4,559$; $p=0,035$), самокритичности ($F=11,121$; $p=0,001$) и социјалног повлачења ($F=6,651$; $p=0,011$). Све ове стратегије у већој мери користи контролна група. ANOVA је показала да и активне и пасивне стратегије у већој мери користи контролна група (за активне стратегије суочавања $F=5,104$; $p=0,026$, а за пасивне стратегије $F=7,367$; $p=0,008$).

5.1.3. Аутономна дисфункција испитаника

Постоји разлика између упоређених група у односу на аутономну дисфункцију, која је више изражена у групи болесника са МС РР тока (Табела 4).

Табела 4. Аутономна дисфункција болесника са МС РР тока и контролне групе здравих испитаника

<i>COMPASS-31</i> ¹	група болесника са МС РР тока (N=66) AS ² ± SD ³	контролна група здравих испитаника (N=57) AS ² ± SD ³	<i>t-test</i>	<i>p</i>
ортостатска	1,5 ± 1,8	0,5 ± 1,2	3,389	0,001**
вазомоторна	0,4 ± 0,9	0,3 ± 0,9	0,555	0,580
секреторна	0,7 ± 1,3	0,5 ± 0,9	1,076	0,284
гастроинтестинална	3,2 ± 2,9	3,2 ± 3,3	-0,208	0,836
урогенитална	0,9 ± 1,5	0,3 ± 0,7	3,021	0,003**
пупиломоторна	3,3 ± 3,0	2,1 ± 1,9	2,582	0,011*
Σ	9,9 ± 7,3	6,9 ± 6,4	2,333	0,021*

¹ *COMPASS-31* – Скала процене аутономне дисфункције (енг. *Composite Autonomic Symptom Scale-31*);

² AS – аритметичка средина; ³ SD – стандарна девијација; **p*<0,05; ***p*<0,01.

Ова разлика се односи на ортостатску (*t-test*=3,389; *df*=120; *p*=0,001), урогениталну (*t-test*=3,021; *df*=120; *p*=0,003), пупиломоторну (*t-test*=2,582; *df*=120, *p*=0,011), као и на укупну аутономну дисфункцију (*t-test*=2,333; *df*=120; *p*=0,021), које су израженије код болесника са МС РР тока. За вазомоторну, секреторну и гастроинтестиналну дисфункцију није нађена статистичка значјаност између група.

5.1.4. Серумски нивои цитокина репрезентата типова имунских одговора испитаника

Од укупно 66 болесника са МС РР тока узета је крв од 55 болесника, а од укупно укључених 57 здравих добровољаца анализирана је крв 33 испитаника. Анализа серумских цитокина болесника са МС РР тока и контролне групе приказана је у Табели 5.

Табела 5. Серумски нивои цитокина репрезентата типова имунских одговора болесника са МС РР тока и контролне групе здравих испитаника

серумски цитокини	група болесника са МС РР тока (N=55) AS ¹ ± SD ²	контролна група здравих испитаника (N=33) AS ¹ ± SD ²	<i>t-test</i>	<i>p</i>
цитокени упале				
<i>TNF-α</i> ³ (pg/ml)	102,8 ± 206,21	63,6 ± 56,73	1,327	0,290
<i>IL-6</i> ⁴ (pg/ml)	25,8 ± 59,8	6,2 ± 3,64	2,962	0,019*
цитокени типа 1 имунског одговора				
<i>INF-γ</i> ⁵ (pg/ml)	543,8 ± 370,8	387,3 ± 98,5	2,371	0,004**
цитокени типа 2 имунског одговора				
<i>IL-4</i> ⁶ (pg/ml)	132,3 ± 117,1	217,0 ± 137,4	-2,959	0,004**
<i>IL-13</i> ⁷ (pg/ml)	14,9 ± 8,3	11,5 ± 5,42	2,354	0,021*
<i>NGF</i> ⁸ (pg/ml)	184,3±79,5	220,9±73,8	-2,189	0,032*

¹ AS – аритметичка средина; ² SD – стандарна девијација; ³ *TNF-α* – фактор некрозе тумора-алфа (енг. *Tumor Necrosis Factor-α*); ⁴ *IL-6* – интерлеукин-6 (енг. *Interleukin-6*); ⁵ *INF-γ* – интерферон-гама (енг. *Interferon-gamma*); ⁶ *IL-4* – интерелукин-4 (енг. *Interleukin-4*); ⁷ *IL-13* – интерлеукин-13 (енг. *Interleukin-13*); ⁸ *NGF* – фактор раста нерава (енг. *Nerve Growth Factor*); **p*<0,05; ***p*<0,01.

Нађено је да постоји статистички значајна разлика између група у у серумским нивоима *IL-6*, односно виши нивоа *IL-6* су нађени код болесника са МС РР тока у односу на контролну групу (*t-test*=2,420; *df*=54,7; *p*=0,019). За *TNF-α* није нађена статистички значајна разлика између посматраних група.

Такође, болесници са МС РР тока имају и више нивое цитокина типа-1 имунског одговора *INF-γ* (*t-test*=2,962; *df*=86; *p*=0,020), у односу на контролну групу, значајност је на ниову 0,01.

Постоји разлика у нивоу значајности 0,01 између група у односу на цитокин тип-2 имунског одговара *IL-4*. Наиме, контролна група здравих има више нивое *IL-4* (*t-test*=-2,959; *df*=59,3; *p*=0,004). Постоји разлика у нивоу значајности 0,05 између група у односу на *IL-13*, чије су више вредности измерене код болесника МС РР групе (*t-test*=2.354; *df*=85.5; *p*=0,021).

Утврђена је разлика у нивоу 0,05 између група у односу на *NGF*, односно контролна група здравих има више нивое *NGF* у односу на болеснике са МС РР тока (*t-test*=-2,189; *df*=71,5; *p*=0,032).

5.2. Психосоцијалне карактеристике, аутономна и имунска дисфункција у МС

У студију је било укључено 66 болесника са дијагностикованом МС РР тока. Социодемографске и клиничке карактеристике испитаника су приказане у Табели 2 и 6.

Табела 6. Клиничке карактеристике болесника са МС РР тока

МС РР тока (карактеристике)		група болесника са МС РР тока (<i>N</i> =66) <i>AS</i> ¹ ± <i>SD</i> ²
трајања болести (године)		8,1 ± 5,1
време јављања првих симптома (године)		10,1 ± 4,9
<i>EDSS</i> ³		2,4 ± 1,1 (опсег: 1,0 – 4,5)
<i>MSQoL</i> ⁴	физичко здравље	71,4 ± 18,8
	ментално здравље	73,7 ± 20,9

¹*AS* – Аритметичка средина; ²*SD* – Стандарна девијација; ³*EDSS* – Проширена скала онеспособљености (енг. *Expanded Disability Status Scale*); ⁴*MSQoL* – Квалитет живота у МС (енг. *Multiple Sclerosis Quality of Life*).

Најмлађи болесник у групи са МС РР тока је имао 26, а најстарији 59 година. Просечно трајање МС РР тока је 8,1 (± 5,1) године. Време протекло од првих симптома године је било 10,1 (± 4,9) године. Скор на прошреној скали онеспособљености, односно *EDSS* скор је био 2,4 ± 1,1 (опсег: 1,0–4,5). Задовољство физичким здрављем код болесника са МС РР тока је било изражено скором од 73,7 (± 18,8), док је задовољство менталним здрављем било 73,7 (± 20,9).

5.2.1. Повезаност психосоцијалних карактеристика у МС

У заступљености појединих особина личности у нашој групи болесника са МС РР тока постоји статистички значајна разлика између мушкараца и жена (*MANOVA* – *Wilks* $\lambda=0,718$; $F=4,326$; $p=0,002$). Особина личности која доприноси овој разлици је неуротицизам, који је више изражен код жена ($F=4,015$; $p=0,05$). Поређењем скорова за особину личности отвореност добијају се резултати на самој граници статистичке значајности, такође израженије код жена ($F=3,755$; $p=0,057$) (Табела 7).

Табела 7. Повезаност особина личности и пола код болесника са МС РР тока

<i>NEO-PI-R</i> ¹	мушки пол (<i>AS</i>) ²	женски пол (<i>AS</i>) ²	<i>F</i>	<i>p</i>
неуротицизам	141,1	147,68	4,015	0,050*
екстраверзија	151,5	154,84	0,864	0,356
отвореност	158,2	165,84	3,755	0,057
пријатност	158,0	161,65	1,360	0,248
савесност	164,3	162,16	0,484	0,489

¹ *NEO-PI-R* – Ревидирани *NEO*-Инвентар личности; ² *AS* – Аритметичка средина; **p*<0.05.

Повезаност особина личности са онеспособљеношћу и трајањем болести, приказана је у Табели 8.

Табела 8. Повезаност особина личности са онеспособљеношћу и дужином трајања болести

Пирсонова корелација	<i>NEO-PI-R</i> ¹				
	Неуротицизам	Екстраверзија	Отвореност	Пријатност	Савесност
<i>EDSS</i> ²	0,169	-0,014	-0,107	-0,196	-0,285*
трајање болести	-0,044	-0,039	-0,001	-0,002	-0,033

¹ *NEO-PI-R* – Ревидирани *NEO*-Инвентар личности; ² *EDSS* – проширена скала онеспособљености (енг. *Expanded Disability Status Scale*); **p*<0.05.

Пирсонов коефицијент корелације је показао да оболели од МС РР тока, код којих је више изражена савесност, имају нижи скор на Проширеној скали онеспособљености (*EDSS*). Значајност је на нивоу 0,05, негативног је смера и ниског интензитета (*r*=-0,285). Пирсонов коефицијент корелације је указао да нема повезаности између особина личности и дужине трајања болести.

Процена повезаности особина личности и стратегија суочавања са стресом и са депресивношћу код болесника са МС РР тока приказане су на Табели 9.

Табела 9. Повезаност особина личности са стратегијама суочавања и депресивношћу

Пирсонова корелација		<i>NEO-PI-R</i> ¹				
		Неуротицизам	Екстраверзија	Отвореност	Пријатност	Савесност
<i>CSI-72</i> ²	активне стратегије	0,234	0,365*	0,268*	0,429**	0,282*
	пасивне стратегије	0,502**	0,240	0,186	0,236	0,196
<i>BDI-IA</i> ³		0,304*	-0,118	-0,151	-0,128	-0,104

¹ *NEO-PI-R* – Ревидирани *NEO*-Инвентар личности; ² *CSI-72* – Инвентар стратегија суочавања (енг. *Coping Strategies Inventory-72*); ³ *BDI-IA* – Бекова скала депресивности (на енг. *Beck Depression Inventory-IA*); **p*<0,05; ***p*<0,01.

Пирсонов коефицијент корелације је показао да је са коришћењем пасивних стратегија суочавања једино позитивно повезан неуротицизам ($r=0,502$; $p<0,01$), што значи да они болесници код којих је неуротицизам израженији више користе пасивне стратегије суочавања са стресом. Све остале особине личности су слабо до умерено повезане са активним стратегијама, сем неуротицизма који није повезан са употребом активних стратегија суочавања.

Постоји блага повезаност, позитивног смера, између тежине депресије и неуротицизма оболелих, односно што је више изражен неуротицизам то ће особа бити више депресивна и имаће више скорове на скали депресивности *BDI-IA* ($r=0,304$) (такође у Табели 9). Испитивањем корелације за друге особине личности није постигнута статистичка значајност.

5.2.2. Психосоцијалне карактеристике, аутономна дисфункција и квалитет живота у МС

Процена повезаности особина личности и квалитета живота код болесника са МС РР тока је приказана у Табели 10.

Табела 10. Повезаност особина личности и квалитета живота болесника са МС РР тока

Пирсонова корелација		<i>NEO-PI-R</i> ¹				
		Неуротицизам	Екстраверзија	Отвореност	Пријатност	Савесност
<i>MSQoL-54</i> ²	физичко здравље	-0,284*	0,254*	0,257*	0,261*	0,229
	ментално здравље	-0,289*	0,251*	0,271*	0,294*	0,193

¹ *NEO-PI-R* – Ревидирани *NEO*-Инвентар личности; ² *MSQoL-54* – квалитет живота у МС (енг. *Multiple Sclerosis Quality of Life 54*); * $p<0,05$.

Пирсонов коефицијент корелације је показао да су све особине личности осим савесности, повезане позитивном везом ниског интензитета са скоровима квалитета живота, тј. са задовољством менталним и физичким здрављем. То значи да што су више изражене особине екстраверзије ($r=0,254$), отворености ($r=0,257$) и пријатности ($r=0,261$), то је бољи квалитет живота, и физичког и менталног здравља ($p<0,05$).

Корелација између скорова неуротицизма и квалитета живота, како физичког ($r=-0,284$), тако и менталног здравља ($r=-0,289$), негативног је смера, што значи да они болесници код којих је неуротицизам више изражен, негативније процењују своје задовољство и физичким и менталним здрављем, односно имају лошији квалитет живота.

Повезаност стратегија суочавања и депресије са квалитетом живота болесника са МС РР тока је приказана на Табели 11.

Када је у питању повезаност примењених стратегија суочавања са квалитетом живота код болесника са МС РР тока, Пирсонов коефицијент корелације је показао да постоји слаба повезаност, и то негативног смера, између коришћења пасивних стратегија суочавања и доживљаја задовољства менталним здрављем ($r=-0,358$).

Табела 11. Повезаност стратегија суочавања и депресије са квалитетом живота болесника са МС РР тока

Пирсонова корелација <i>MSQoL-54</i> ³	<i>CSI-72</i> ¹		<i>BDI-IA</i> ²
	активне стратегије	пасивне стратегије	
физичко здравље	0,107	0,241	-0,686*
ментално здравље	-0,002	-0,358*	-0,753*

¹ *CSI-72* – Инвентар стратегија суочавања (енг. *Coping Strategies Inventory-72*); ² *BDI-IA* – Бекова скала депресивности (енг. *Beck Depression Inventory-IA*); ³ *MSQoL-54* – квалитет живота у МС (енг. *Multiple Sclerosis Quality of Life 54*); * $p < 0,01$.

Болесници који се у мањој мери користе пасивним стратегијама боље ће процењивати задовољство менталним здрављем ($p < 0,01$).

Постоји значајно висока повезаност, негативног смера, између степена депресивности и квалитета живота физичког ($r = -0,686$) и менталног ($r = -0,753$) здравља. Значи, што је нижи степен депресивности, то је бољи доживљај и физичког и менталног квалитета живота, и обрнуто.

Повезаност аутономне дисфункције и квалитета живота приказана је на Табели 12. Постоји блага до умерена повезаност негативног смера између укупне аутономне дисфункције и задовољства менталним ($r = -0,481$) и физичким здрављем ($r = -0,347$). Што је више изражена аутономна дисфункција, то је квалитет живота лошији и када је у питању и физичко и када је у питању ментално здравље ($p < 0,01$).

Табела 12. Повезаност аутономне дисфункције и квалитета живота болесника са МС РР тока

Пирсонова корелација <i>COMPASS-31</i> ² (дисфункција)	<i>MSQoL-54</i> ¹	
	физичко здравље	ментално здравље
ортостатска	-0,601**	-0,489**
вазомоторна	-0,029	-0,080
секреторна	-0,375**	-0,217
гастроинтестинална	-0,325**	-0,247
урогенитална	-0,301*	-0,280*
пупиломоторна	0,140	-0,391**
Σ	-0,347**	-0,481**

¹ *MSQoL-54* – Квалитет живота у МС (енг. *Multiple Sclerosis Quality of Life-54*); ² *COMPASS-31* – Скала процене аутономне дисфункције (енг. *Composite Autonomic Symptom Scale-31*); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Најјачи степен повезаности остварује ортостатска дисфункција и процена физичког здравља ($r = -0,601$), односно што је више изражена ортостатска дисфункција, то је лошија процена задовољства физичким здрављем. Пупиломоторна дисфункција није показала повезаност са задовољством физичким здрављем, али постоји повезаност негативног смера са менталним здрављем ($r = -0,391$). Односно, што је израженија пупиломоторна дисфункција, то је особа незадовољнија својим менталним здрављем.

Од свих аутономних дисфункција, једино вазомоторна није била повезана са квалитетом живота, односно са задовољством физичким и менталним здрављем.

5.2.3. Психосоцијалне карактеристике и аутономна дисфункција у МС

Пирсонов коефицијент корелације је показао да постоји повезаност и између ортостатске дисфункције и неуротицизма, односно што је више изражена димензија неуротицизам то је израженија и ортостатска дисфункција ($r=0,253$). За друге особине личности није нађена статистичка значајност са аутономном дисфункцијом.

Табела 13. Повезаност особина личности и аутономне дисфункције

Пирсонова корелација		NEO-PI-R ¹				
		Неуротицизам	Екстраверзија	Отвореност	Пријатност	Савесност
COMPASS-31 ²	ортостатска	0,253*	-0,170	-0,175	-0,096	-0,087
	вазомоторна	-0,095	-0,045	-0,092	-0,030	-0,022
	секреторна	0,046	-0,049	0,034	-0,150	-0,092
	гастроинтестинална	0,184	-0,030	-0,056	0,054	0,137
	урогенитална	-0,031	-0,046	-0,198	-0,192	-0,202
	пупиломоторна	0,072	-0,055	-0,131	-0,093	-0,175
	Σ	0,156	-0,105	-0,173	-0,121	-0,111

¹ NEO-PI-R – Ревидирани NEO-Инвентар личности; ² COMPASS-31 – Скала процене аутономне дисфункције (енг. *Composite Autonomic Symptom Scale-31*); * $p<0,05$.

Повезаност стратегија суочавања и депресије са аутономном дисфункцијом приказана је на Табели 14.

Табела 14. Повезаност стратегија суочавања и депресије са аутономном дисфункцијом

Пирсонова корелација	CSI-72 ¹		BDI-IA ²
	Самокритичност	Социјално повлачење	
COMPASS-31 ³			
ортостатска	0,150	0,255	0,546**
вазомоторна	0,109	0,092	0,186
секреторна	0,079	0,046	0,283*
гастроинтестинална	0,320*	0,362**	0,266*
урогенитална	0,235	0,052	0,218
пупиломоторна	0,132	0,159	0,429**
Σ	0,275*	0,285*	0,520**

¹ CSI-72 – Инвентар стратегија суочавања (енг. *Coping Strategies Inventory 72*); ² BDI-IA – Бекова скала депресивности (енг. *Beck Depression Inventory-IA*); ³ COMPASS-31 – Скала процене аутономне дисфункције (енг. *Composite Autonomic Symptom Scale-31*); * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Пирсонов коефицијент корелације је показао да постоји повезаност између гастроинтестиналног домена и коришћења пасивних стратегија суочавања са стресом (самокритичност и социјално повлачење). Корелација је позитивног смера, односно болесници који више користе самоокривљивање ($r=0,320$) и социјално повлачење ($r=0,362$) у већој мери имају изражену дисфункцију у гастроинтестиналном домену.

Када је у питању социјално повлачење, повезаност је у високо статистички значајна. Такође је нађена и позитивна повезаност ових стратегија ($r=0,275$ и $r=0,285$) са укупном аутономном дисфункцијом. Са осталим стратегијама суочавања није нађена повезаност.

Пирсонов коефицијент корелације је показао да постоји позитивна корелација између секреторне ($r=0,283$) и гастроинтестиналне ($r=0,266$) дисфункције и депресије (благог степена), као и средњи степен повезаности између ортостатске ($r=0,546$), пупиломоторне ($r=0,429$), укупне ($r=0,520$) аутономне дисфункције и депресије. Што су виши скорови на скали депресивности, то је степен аутономне дисфункције већи.

На Табели 15. је приказана међусобна повезаност домена аутономне дисфункције код болесника са МС РР тока.

Табела 15. Међусобна повезаност домена аутономне дисфункције

<i>COMPASS-31</i> ¹	вазомоторна	секреторна	гастро-интестинална	урогенитална	пупиломоторна
ортостатска	0,346**	0,264*	0,328**	0,291*	0,245**
вазомоторна		-0,082	0,067	0,176	0,152
секреторна			0,246*	0,273*	0,277*
гастро-интестинална				0,403**	0,161
урогенитална					0,356**

¹ *COMPASS-31* – Скала процене аутономне дисфункције (енг. *Composite Autonomic Symptom Scale-31*); * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Постоји веома блага позитивна повезаност између домена аутономне дисфункције, нпр. што је више изражена ортостатска више ће бити изражене и све остале дисфункције аутономног нервног система.

5.2.4. Психосоцијалне карактеристике и имунска дисфункција у МС

Пирсонов коефицијент корелације је показао да постоји повезаност ниског интензитета позитивног смера између скорова екстраверзије и *IL-13* ($r=0,440$), отворености и *IL-13* ($r=0,373$), пријатности и *IL-4* ($r=0,353$) и блага до умерена повезаност између пријатности и *IL-13* ($r=0,459$). Односно, што су више изражене особине личности екстраверзије, пријатности и отворености, биће и више вредности ниво цитокина типа-2 имунског одговора *IL-13* и *IL-4*. Не постоји повезаност између савесности и *NGF*, али постоји повезаност негативног смера између *NGF* и подкатегија С2 савесности (ред) и *NGF*. Односно што је слабије изражена ова особина личности то је виши ниво *NGF* ($r=-0,276$). Повезаност је ниског интензитета.

Пирсонов коефицијент корелације је показао да постоји повезаност благог интензитета позитивног смера између неуротицизма и цитокина типа-1 имунског одговора *IFN- γ* ($r=0,266$).

Није нађена повезаност депресије и имунске дисфункције. Такође није утврђена повезаност психосоцијалних карактеристика са цитокинима упале *TNF- α* и *IL-6*.

Табела 16. Повезаност психосоцијалних карактеристика и имунске дисфункције

психосоцијалне карактеристике	<i>TNF-α</i> ¹ (pg/ml)	<i>IL-6</i> ² (pg/ml)	<i>IFN-γ</i> ³ (pg/ml)	<i>IL-4</i> ⁴ (pg/ml)	<i>IL-13</i> ⁵ (pg/ml)	<i>NGF</i> ⁶ (pg/ml)
NEO-PI-R ⁷						
Неуротицизам	-0,027	0,119	0,266*	0,200	0,239	-0,158
Екстраверзија	-0,214	0,159	0,140	0,123	0,318*	0,039
Отвореност	-0,158	0,114	0,141	0,218	0,373**	0,021
Пријатност	-0,151	0,014	0,187	0,353**	0,459**	0,091
Савесност	-0,139	0,200	0,177	0,093	0,252	0,017
CSI-72 ⁸						
активне стратегије	-0,095	-0,225	0,292*	0,266	0,263	-0,017
пасивне стратегије	-0,184	-0,141	0,309*	0,304*	0,240	-0,052
BDI-IA ⁹	-0,098	-0,013	-0,144	-0,010	-0,052	-0,080

¹ *TNF- α* – фактор некрозе тумора-алфа (енг. *Tumor Necrosis Factor- α*); ² *IL-6* – интерлеукин-6 (енг. *Interleukin-6*); ³ *IFN- γ* – интерферон-гама (енг. *Interferon gamma*); ⁴ *IL-4* – интерлеукин-4 (енг. *Interleukin-4*); ⁵ *IL-13* – интерлеукин-13 (енг. *Interleukin-13*); ⁶ *NGF* – фактор раста нерава (енг. *Nerve Growth Factor*); ⁷ *NEO-PI-R* – Ревидирани *NEO*-Инвентар личности; ⁸ *CSI-72* – Инвентар стратегија суочавања (енг. *Coping Strategies Inventory-72*); ⁹ *BDI-IA* – Бекова скала депресивности (енг. *Beck Depression Inventory-IA*); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Пирсонов коефицијент корелације је показао да постоји блага позитивна повезаност између пасивних стратегија суочавања и *IL-4* ($r=0,304$), односно што особа у већој мери користи пасивне стратегије суочавања са стресом, серумски нивои цитокина типа-2 имунског одговора ће бити виши.

Међутим, нађена је и слаба повезаност позитивног смера примењених стратегија суочавања са стресом и цитокина типа-1 имунског одговора *IFN- γ* , и то пасивних ($r=0,309$; $p < 0,05$), али и активних ($r=0,292$; $p < 0,05$) (Табела 16 и 17).

На Табели 17. је приказана повезаност субскала стратегија суочавања са стресом и имунске дисфункције.

Табела 17. Повезаност субскала стратегија суочавања са стресом и имунске дисфункције

Пирсонова корелација		<i>TNF-α</i> ¹ (pg/ml)	<i>IL-6</i> ² (pg/ml)	<i>IFN-γ</i> ³ (pg/ml)	<i>IL-4</i> ⁴ (pg/ml)	<i>IL-13</i> ⁵ (pg/ml)	<i>NGF</i> ⁶ (pg/ml)
<i>CSI-72</i> ⁷	решавање проблема	-0,085	-0,222	0,220	0,197	0,193	0,003
	когнитивно реструктурирање	-0,006	-0,195	0,254	0,232	0,226	-0,021
	показивање емоција	-0,181	-0,221	0,245	0,268	0,160	-0,092
	социјална подршка	-0,081	-0,174	0,329*	0,266	0,357*	0,037
	избегавање проблема	-0,173	-0,089	0,379**	0,251*	0,280	-0,001
	маштање	-0,158	-0,161	0,291*	0,365*	0,238	-0,061
	самокритичност	-0,199	-0,074	0,249	0,209	0,142	-0,037
	социјално повлачење	-0,072	0,138	0,083	0,152	0,121	-0,073

¹ *TNF-α* – фактор некрозе тумора-алфа (енг. *Tumor Necrosis Factor-α*); ² *IL-6* – интерлеукин-6 (енг. *Interleukin-6*); ³ *IFN-γ* – интерферон-γ (енг. *Interferon-gamma*); ⁴ *IL-4* – интерлеукин-4 (енг. *Interleukin-4*); ⁵ *IL-13* – интерлеукин-13 (енг. *Interleukin-13*); ⁶ *NGF* – фактор раста нерава (енг. *Nerve Growth Factor*); ⁷ *CSI-72*- Инвентар стратегија суочавања са стресом (енг. *Coping Strategies Inventory-72*); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Постоји повезаност ниског интензитета, позитивног смера, између *IFN-γ* и избегавања проблема ($r=0,379$), маштања ($r=0,291$) и социјалне подршке ($r=0,329$). Односно, болесници са МС РР тока који више користе ове стратегије суочавања имају виши ниво *IFN-γ*. Постоји повезаност ниског интензитета, позитивног смера између *IL-4* и избегавања проблема ($r=0,251$) и маштања ($r=0,365$), односно што особа са МС РР тока више користи ове стратегије имаће више нивое *IL-4*. Постоји повезаност ниског интензитета, позитивног смера између *IL-13* и социјалне подршке ($r=0,357$), што се више користи ова стратегија виши је ниво *IL-13*. За остале стратегије суочавања није нађена статистички значајна повезаност са имунским маркерима.

5.2.5. Повезаност аутономне и имунске дисфункције у МС

Постоји блага повезаност позитивног смера између *IL-6* и секреторне ($r=0,301$), гастроинтестиналне ($r=0,330$) и урогениталне ($r=0,446$; $p < 0,01$) аутономне дисфункције, у смислу да болесници са вишим нивоима *IL-6* имају више изражену аутономну дисфункцију у овим доменама.

Табела 18. Повезаност аутономне дисфункције са серумским нивоима цитокина и фактора раста нерава

Пирсонова корелација		<i>TNF-α</i> ¹ (pg/ml)	<i>IL-6</i> ² (pg/ml)	<i>IFN-γ</i> ³ (pg/ml)	<i>IL-4</i> ⁴ (pg/ml)	<i>IL-13</i> ⁵ (pg/ml)	<i>NGF</i> ⁶ (pg/ml)
COMPASS-31 ⁷	ортостатска	-0,152	0,043	-0,205	-0,114	-0,253	-0,053
	вазомоторна	-0,064	-0,079	-0,166	-0,168	-0,179	-0,071
	секреторна	-0,105	0,301*	-0,039	-0,022	-0,009	-0,081
	гастроинтестинална	-0,152	0,330*	-0,198	0,071	-0,079	-0,066
	урогенитална	0,132	0,446**	0,036	-0,091	-0,151	-0,253
	пупиломоторна	-0,018	-0,023	-0,068	-0,088	-0,190	-0,092
	Σ	-0,111	0,269*	-0,183	-0,079	-0,227	-0,152

¹ *TNF- α* – фактор некрозе тумора-алфа (енг. *Tumor Necrosis Factor- α*); ² *IL-6* – интерлеукин-6 (енг. *Interleukin-6*); ³ *IFN- γ* – интерферон- γ (енг. *Interferon gamma*); ⁴ *IL-4* – интерлеукин-4 (енг. *Interleukin-4*); ⁵ *IL-13* – интерлеукин-13 (енг. *Interleukin-13*); ⁶ *NGF* – Фактор раста нерава (на енг. *Nerve Growth Factor*); ⁷ COMPASS-31 – Скала процене аутономне дисфункције (енг. *Composite Autonomic Symptom Scale-31*); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Такође постоји и блага повезаност позитивног смера између укупне аутономне дисфункције и *IL-6* ($r=0,269$). За остале домене аутономне дисфункције није нађена повезаност са имунском дисфункцијом.

6. ДИСКУСИЈА

6.1. Актуелност значаја истраживања

Србија је једна од земаља са релативно високом преваленцом МС. Иако, према последњим подацима у Србији има више од 5000 регистрованих случајева МС (89), до сада није било комплексног истраживања психосоцијалних карактеристика болесника, као ни испитивања њиховог утицаја на аутономну и имунску дисфункцију код оболелих у ширим, светским оквирима. Резултати овог истраживања указују на значај процене особина личности, стратегије суочавања са стресом и депресивност код оболелих од МС. Наиме, особине личности, стратегије суочавања са стресом и депресија битни су фактори који утичу на квалитет живота, али и на аутономну и имунску дисфункцију, а аутономна дисфункција такође условљава имунску дисфункцију и додатно погоршава квалитет живота оболелих од МС.

Резултати нашег истраживања су указали да се болесници са МС РР тока, као личности у својим особеностима, разликују од контролне групе здравих. Особина личности која је доприносила овој разлици је била отвореност, која је више изражена код болесника са МС РР тока. Контролна група здравих испитаника је у односу на болеснике са МС РР тока значајно више користила и пасивне и активне стратегија суочавања. Депресија и аутономна дисфункција су биле израженије код болесника са МС РР тока у односу на контролну групу здравих. Имунска дисфункција је такође била више изражена код МС РР тока у односу на контролну групу здравих. Болесници са МС РР тока имају више серумске нивое *IL-6*, *IFN-γ* и *IL-13* у односу на контролну групу здравих. Такође је нађено да контролна група здравих има више серумске нивое *IL-4* и *NGF* у односу на болеснике са МС РР тока.

Болесници са МС РР тока, који имају више изражен неуротицизам, више користе пасивне стратегије суочавања са стресом и имају виши скор на скали за процену депресивности. Резултати нашег истраживања такође указују да су психосоцијалне карактеристике неуротицизма, пасивне стратегије суочавања са стресом и депресија повезане са већим степеном аутономне дисфункције. Наиме, више изражен неуротицизам највише доводи до ортостатске дисфункције, док пасивне стратегије суочавања са стресом до гастроинтестиналне и укупне аутономне дисфункције. Депресивност је повезана са свим појединачним доменима и укупном аутономном дисфункцијом. Такође је примећено да су неуротицизам, пасивне стратегије суочавања са стресом и већи степен аутономне дисфункције повезани са лошијим квалитетом живота оболелих од МС РР.

Резултати овог истраживања су показали да је неуротицизам позитивно повезан са повишеном концентрацијом цитокина типа-1 имунског одговора *IFN-γ*. Са друге стране, екстраверзија, отвореност и пријатност су позитивно повезани са концентрацијом цитокина типа-2 имунског одговора *IL-4* и *IL-13*. Постоји повезаност негативног смера између *NGF* и подкатегорије ред, савесности.

Резултати нашег истраживања су такође показали да постоји позитивна повезаност између пасивних стратегија суочавања и *IL-4*, као и повезаност позитивног смера пасивних, али и активних стратегија са цитокином типа-1 имунског одговора *IFN-γ*.

Такође је показано да постоји повезаност позитивног смера између *IL-6* и секреторне, гастроинтестиналне и урогениталне аутономне дисфункције, као и повезаност позитивног смера између укупне аутономне дисфункције и *IL-6*.

Због тога лечење оболелих од МС треба да буде мултидисциплинарно, како би се узеле у обзир индивидуалне карактеристике у прилагођавању хроничној болести. С обзиром да се особине личности могу мењати током живота, нарочито након великих животних догађаја, укључивање у когнитивно-бихевиоралну терапију и фаворизовање активних стратегија суочавања може смањити депресију, аутономну и имунску дисфункционалност и побољшати квалитет живота оболелих од МС. Ово истраживање је од значаја у превенцији релапса, као и тока и исхода лечења, са посебном тенденцијом да се издвоје подгрупе болесника са сличним клиничким карактеристикама, како би се индивидуални третман учинио што успешнијим.

6.2. Корелационо истраживање са контролном групом

У овом корелационом истраживању, са контролном групом, испитиван је утицај психосоцијалних карактеристика на аутономну и имунску дисфункцију, употребом клиничких скала за: процену особина личности (*NEO-PI-R*), стратегија суочавања са стресом (*CSI-72*), тежину депресије (*BDI-IA*), као и скале за процену аутономне дисфункције (*COMPASS-31*), код испитаника са МС РР тока и код контролне групе здравих. Имунска дисфункција је испитивана анализом серумске концентрације цитокина упале (*IL-6* и *TNF- α*), цитокина типа 1 (*IFN- γ*) и типа 2 имунског одговора (*IL-4* и *IL-13*), као и анализом серумске концентрације *NGF*. Серумске концентрације свих цитокина и *NGF*, код оболелих и контролне групе здравих, одређиване су комерцијалним тестом (*ELISA*).

Укључивање испитаника је спровођено сукцесивно, према наведеним укључујућим и искључујућим критеријумима, почевши од првог дана студије па надаље, до дана када је био постигнут укупан број испитаника, а сходно претходном прорачуну величине студијског узорка.

Укључено је 66 болесника са дијагнозом клинички дефинитивне МС РР тока, постављеном на основу Мек Доналдових критеријума из 2010. године (76) и 57 здравих испитаника који су чинили контролну групу. Здрави испитаници, тј. контролна група, били су добровољни даваоци крви на Институту за трансфизиологију и хемобиологију ВМА. Здраве контроле су по полу, узрасту и образовном нивоу одговарале болесницима са МС.

6.3. Социодемографске карактеристике испитаника

Однос полова код болесника са МС РР тока у овом истраживању је био готово подједнак (34 жене, тј. 51,5% и 32 мушкарца, тј. 48,5%), иако истраживања о заступљености полова у МС указују да жене чак три пута чешће обољевају (90). Објашњење за овакав налаз би можда могао да буде усмереност војне здравствене установе према војним осигураницима и активним војним лицима, који су више особе мушког пола, односно по резултатима досадашњих истраживања жене данас чине од 8,7% до 19,3% целокупног кадра у Војсци Србије (91).

Испитаници у овом истраживању су били старости од 18 до 55 година, односно просечна старост је била 41,6 ($\pm 7,1$) година. Управо овај широки распон старости 18–55 година испитаника се обично и регрутује у клиничким испитивањима (19, 92). Тако да је група испитаника у нашем истраживању била сличне старости као у истраживању *Strober*-а (19), где је животна доб испитаника са МС РР тока била у интервалу од 20 до 65 година, односно 41,81 ($\pm 9,82$) година. Старија животна доб на почетку МС РР тока је повезана са већим ризиком за инвалидитет и повећаним ризиком за конверзију у секундарно прогресивну МС. Иако се са прогресивним облицима просечна старост у

почетку напредовања не разликује, старост у којем се достижу различите ознаке инвалидитета су сличне међу свим типовима МС. У светлу ових опажања могуће је да би МС могао бити једнофазни поремећај вођен неуродегенеративним механизмима повезаним са старењем (92). Укључивањем испитаника средње животне доби (<65 година) у нашем истраживању је смањен ефекат варијабилности цереброваскуларног здравља (93). Стратификација по старосној доби може бити корисна, јер ране фазе болести, посебно током младог узраста, представљају прозор могућности за будућа лечења, која би требало да буду фокусирана на спречавање или одлагање почетка секундарне прогресије, главне одреднице настанка трајног инвалидитета.

Подаци овог истраживања указују да је у групи болесника са МС, као и у контролној групи, највећи број испитаника био у брачној заједници: 83,3% ($N=55$) код болесника са МС РР тока *vs.* 70,2% ($N=40$) у контролној групи. Постоји статистичка значајност између болесних са МС РР тока и контролне групе, када је у питању запосленост ($p=0,000$). Наиме, у групи болесника са МС РР тока значајно је мање испитаника запослено него у контролној групи здравих испитаника ($N=25$, односно 37,9% *vs.* $N=51$, односно 89,5%). Овај налаз се поклапа са процентом инвалидитета, који је значајно већи код болесника са МС наспрам контролне групе ($N=32$, односно 48,5% *vs.* $N=2$, односно 0,5%). Већа незапосленост и већи степен инвалидности се може објаснити чињеницом да је МС повезана са хроничним здравственим проблемима (95).

Постоје разлике између група у односу на пушачке навике, те је активних пушача више у контролној групи $N=26$ (45,6%), док је оних који су престали да пуше више у МС РР групи $N=31$ (47,0%). Пушење, осим што је фактор ризика за настанак МС, може бити повезано и са бржом прогресијом болести. Стандардна препорука за особе са МС би требала да буде престанак пушења, чега се болесници из нашег истраживања и придржавају, њих чак 31 (47,0%) је престало да пуши у односу на 16 (24,2%) активних пушача. Резултати других истраживања показују да болесници са МС користе пушење у сврху опуштања, због чега често не успевају да престану са пушењем. Са друге стране, неуспешни покушаји престанка пушења доводе до повећања нивоа стреса и повезани су са депресијом код болесника са МС (96).

6.4. Клиничке карактеристике и квалитета живота

Просечно трајање МС РР тока у нашем истраживању је било 8,1 ($\pm 5,1$) година, односно, било је слично као у другим истраживањима, нпр. 7,18 ($\pm 7,05$) година (19). Скор на проширеној скали онеспособљености, односно *EDSS*, је био $2,4 \pm 1,1$ (опсег: 1,0 – 4,5). У нашем истраживању је био забележен нижи просечни *EDSS* скор у односу на групу испитаника *Benedict*-а и сар. (97), где је просечни *EDSS* био 4,1 (опсег 1,0 – 8,5) у значајно мањој групи испитаника од свега 34 оболела од МС РР тока, у односу на 66 испитаника у нашој групи оболелих од МС. Могуће објашњење је нешто старија животна доб у истраживању *Benedict*-а од 43,9 ($\pm 9,0$), тј. дуже трајање болести.

Квалитет живота код болесника са МС РР тока, мерен задовољством физичким здрављем је био 73,7 ($\pm 18,8$), док је задовољство менталним здрављем било 73,7 ($\pm 20,9$), односно резултати су били слични као у другим истраживањима која су испитивала квалитет живота код ових болесника (задовољство физичким здрављем је било 60,9 ($\pm 19,7$) и менталним здрављем 65,6 ($\pm 20,5$) (94).

6.5. Психосоцијалне карактеристике, аутономна и имунска дисфункција испитаника

Психосоцијалне карактеристике испитаника

Колико је нама познато, мало је истраживања која су изучавала разлике у особинама личности између болесника са МС и контролне групе, применом петофакторског модела (*NEO-PI-R*). У нашем истраживању је показано да постоји разлика између наведених група у односу на отвореност ка искуству, односно израженија отвореност нађена је код групе болесника са МС РР тока ($p=0,014$).

Резултати претходних истраживања која су испитивали разлике у особинама личности између болесника са МС РР тока и контролне групе здравих су контрадикторни. *Benedict* и сар. (97) су установили израженији неуротицизам и мање изражену пријатност и савесност код 34 болесника са МС у односу на 14 здравих добровољаца. Они су указали да болесници са МС имају лошију самосвест и веће потешкоће у препознавању својих грешака и хендикепа. Са друге стране, две студије спроведене на узорку испитаника сличне величине као у нашем истраживању (*Iova* и сар. (7) – 63 болесника и 49 здравих контрола; *Rätsep* и сар. (98) – 49 болесника и 49 здравих контрола), нису нашле разлике у особинама личности између болесника са МС и контролне групе. Међутим, пронашли су значајну везу особина личности са анксиозношћу и депресијом. Наиме, болесници са МС који су били више анксиозни и депресивни, показивали су више изражен неуротицизам и мање изражену екстровеизију, пријатност и савесност, у односу на болеснике са МС са нижим резултатима анксиозности и депресије (7, 98).

Отвореност ка искуству је обично ниска код болесника са МС, јер су болесници са МС конзервативни, традиционални, нису склони новостима, нису радознали и флексибилни (18). Међутим, резултати нашег истраживања указују да је отвореност била израженија код болесника са МС него код контролне групе. Ови резултати су врло интересантни, с обзиром да недавна истраживања показују да више изражена отвореност штити од ризика смртности, предвиђа дуже преживљавање, дуговечност и да постоји веза између отворености и реактивности на стрес (99–101). Када се животни стресори, као што су здравствени проблеми, појаве у животу, тада креативне и радознале особе имају предност у смислу да су радознали и спремнији да испробају нове приступе управљања проблемом. *Jonassaint* и сар. (101), су показали да када су особе подвргнуте лабораторијском менталном стресу, појединци који су постигли већи степен отворености имају нижи ниво С-реактивног протеина (CRP), маркера инфламације чије се високе серумске вредности виђају и у соматским болестима (нпр. дијабетес, хипертензија...). *Taylor* и сар. (99), су указали на негативан однос између отворености и повишене вредности крвног притиска. Болесници у нашем истраживању, који имају више изражену отвореност, у ствари се боље прилагођавају болести,

Постоји разлика између група у односу на тежину депресије, група болесника постиже више скорове на *BDI-IA*, али ипак обе групе постижу веома ниске скорове на овом тесту. Ови резултати су у складу са другим истраживањима (7, 97, 98). Објашњење за нешто ниже скорове на скали депресивности у нашем узорку болесника са МС ($8,5\pm 8,9$), у односу на друга истраживањима ($12,8\pm 10,1$), можда може бити у *EDSS* скору, који је био нешто виши у другим истраживањима *EDSS* 4,1 ($\pm 2,3$) у односу на 2,4 ($\pm 1,1$) у нашем истраживању (97). Као што је познато постоји корелација између високих скорова на скали депресивности и *EDSS* резултата. Такође је могуће објашњење, да више изражена отвореност у односу на контролну групу, чини да се болесници боље прилагођавају болести и да су мање депресивни.

Мало је истраживања која су проучавали разлике у стратегијама суочавања између болесника са МС и контролне групе. У нашем истраживању, све стратегије суочавања, и активне и пасивне, у већој мери користи контролна група у односу на групу болесника са МС РР тока. Анализирајући активне стратегије суочавања то се посебно односи на когитивно реструктурирање, показивање емоција и социјалну подршку, а пасивне стратегије на избегавање проблема, самокритичност и социјалну изолацију. Ови наши резултати нису у складу са досадашњим истраживањем, које је указало да је само избегавање проблема (пасивна стратегија), било значајно чешће код болесника са МС у поређењу са контролном групом ($p=0,003$), док није било значајне разлике у осталим стратегијама суочавања (26). Истраживање из 2018. године указало је да је више изражено избегавање проблема и социјално повлачење (пасивне стратегије) код групе МС у односу на здраву, контролну групу (27). Једно од могућих објашњења за наш налаз да контролна група користи стратегије суочавања свеобухватније у односу на групу болесника, можда би могао да буде у суочавању са свакодневним стресом у радном окружењу, коме су изложени здрави испитаници (89,5% је у радном односу). Болесници са МС су поштеђени стреса у радном окружењу, с обзиром да социодемографски подаци указују на мали проценат запослености (37,9%) због инвалидитета у групи болесника са МС. У истраживањима стратегија суочавања у радном окружењу нађено је да су запослени користили велики број стратегија, а радни стрес је дефинисан као неусклађеност појединца са околином и што је та неусклађеност већа, виши је и ниво стреса (25, 102, 103).

Аутономна дисфункција испитаника

Постоји разлика између група у односу на аутономну дисфункцију, која је више изражена у групи болесника са МС РР тока. Ова разлика се односи на ортостатску ($p=0,001$), урогениталну ($p=0,003$), пупиломоторну ($p=0,011$), као и на укупну аутономну дисфункцију ($p=0,021$), које су израженије код болесника са МС РР тока. За вазомоторну, секреторну и гастроинтестиналну дисфункцију, није нађена статистичка значајност између група.

Резултати нашег истраживања у складу су са подацима мета-анализе о аутономној дисфункцији код МС, посебно када је у питању ортостатска, урогенитална, пупиломоторна, као и укупна аутономна дисфункција (36, 37, 104). Када је у питању гастроинтестинална дисфункција, битно је нагласити да чак више од 40% испитиване популације има необјашњиве болове у трбуху, надувеност, постпрандијалну пуноћу, рану ситост, дијареју или опстипацију, као главне клиничке симптоме повезане са гастроинтестиналном дисфункцијом (105). У складу са овим налазима, у нашем истраживању није нађена значајна разлика између болесника са МС и контролне групе, када је у питању аутономна гастроинтестинална дисфункција.

Имунска дисфункција испитаника

Досадашња истраживања указују да је МС хронична, прогресивна аутоимунска болест ЦНС (1). Главне проинфламаторне популације $CD4^+$ Т-ћелија повезане са аутоимунским болестима, укључујући и МС, су $Th1 CD4^+$ Т ћелије, које луче $IFN-\gamma$ и $TNF-\alpha$, као и $Th17 CD4^+$ Т ћелије које луче $IL-17$, $IL-21$ и $IL-22$. У ЦНС, оба цитокина, и $IFN-\gamma$ и $IL-17$ ескалирају имунолошку активацију, тако што индукују ослобађање додатних проинфламаторних медијатора, повећавају презентацију антигена или директно утичу на одрживост/функцију ћелија ЦНС. Демиелинизационо оштећење (плак), настаје као резултат деловања проинфламаторних цитокина ($TNF-\alpha$ и $IFN-\gamma$),

антитела, као и других проинфламаторних чинилаца (протеазе, слободни радикали, глутамат, азот-оксид). Насупрот томе, покрећу се адаптивни процеси са циљем да ограниче инфламацију, односно долази до диференцијације $CD4^+$ лимфоцита у *Th2* ћелије које пролиферишу и луче антиинфламаторне цитокине (*IL-4* и *IL-13*). Снижен ниво *Th2* ћелија корелира са учесталашћу релапса и прогресијом болести (106).

У нашем истраживању је утврђено да болесници са МС РР тока имају више серумске нивое *IL-6* и више нивое цитокина типа-1 имунског одговора *IFN- γ* , у односу на контролну групу здравих. За *TNF- α* није нађена статистички значјана разлика између група. Повећани нивои *TNF- α* могу се наћи у активним лезијама унутар ЦНС, како у серуму тако и у ликвору болесника са МС. Повишен *TNF- α* у ликвору корелира са тежином и прогресијом болести. Једно од могућих објашњења за наш налаз је уједно и једно од ограничења нашег истраживања, с обзиром да смо пратили само концентрацију цитокина у серуму.

Досадашња истраживања указују на повишене нивое *IL-6* у активним плаковима особа оболелих од МС. Занимљиво је да актуелне студије на трансгеним мишевима сугеришу да је производња *IL-6* само у ЦНС довољна да индукује аутоимунске процесе у одсуству периферног *IL-6* (107, 108).

IFN- γ је главни цитокин који се налази у лезијама МС, а његови нивои се знатно повећавају током активности МС. Због истакнуте улоге *IFN- γ* у развоју аутоимунског одговора, предложено је неколико имуномодулаторних функција *IFN- γ* , као потенцијалних механизма за промене у болести. Ови механизми обухватају утицај на Т ћелије ЦНС, индукцију апоптозе у леукоцитима који инфилтришу ЦНС, до потискивања индукције енцефалитогених Т ћелија које производе *IL-17*. Примена *IFN- γ* код болесника са МС, погоршава клинички болест, односно повећава број рецидива код болесника. Међутим, неколико студија сугерише да *IFN- γ* можда може имати и корисну улогу у експерименталном аутоимунском енцефаломиелитису (енг. *Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE*) као и у другим демијелинизационим болестима на анималном моделу (109).

У нашем истраживању је нађено да контролна група здравих има више серумске нивое *IL-4* и ниже серумске нивое *IL-13*, у односу на болеснике са МС РР тока. Ови контрадикторни резултати су веома интересантни с обзиром да ова два интерлеукина деле заједнички хетеродимерни рецептор и важни су модулатори периферних реакција. Наиме, *IL-13* и *IL-4* могу имати и неуропротективне, али и неуротоксичне ефекте. Промовисањем фенотипа *M2* микроглије (антиинфламаторни фенотип) или доприносећи смрти фенотипа *M1* микроглије (проинфламаторни фенотип), ови интерлеукини остварују свој неуропротективни ефекат, док са друге стране могу да потенцирају ефекте оксидативног стреса (110). Друго могуће објашњење за наш налаз виших серумских нивоа код оболелих од МС у односу на контролну групу, може бити и израженија депресија код болесника са МС, с обзиром да је *IL-13* повезан са тежином депресије (52).

Недавне стратегије лечења фокусираше су се на неуротрофичне факторе, као што је фактор раста нерва (*NGF*), који има улогу и у обнављању мијелина. *NGF* промовише аксонску регенерацију, преживљавање, заштиту и диференцијацију олигодендроцита и олакшава миграцију и пролиферацију прекурсора олигодендроцита на места оштећења мијелина. *NGF* такође директно регулише кључне структурне протеине који садрже мијелин. Занимљиво је да *NGF* такође индукује производњу *BDNF* (енг. *Brain-derived Neurotrophic Factor*), још једног интегралног неуротрофина, који учествује у мијелинизацији. Запетљан сигнал између неуротрофина и цитокина који управља поправљањем мијелина подржава улогу *NGF* као водећег терапијског кандидата за поремећаје беле материје, као што је МС (111).

6.6. Психосоцијалне карактеристике, аутономна и имунска дисфункција у МС

Повезаност психосоцијалних карактеристика, аутономне дисфункција и њихов утицај на квалитет живота

Особине личности су можда најважнији фактор који детерминише психолошко функционисање, као и могућност излагања и способност појединца да се разрешава стресне животне ситуације. Истраживање из 2018. године, спроведено на обимном узорку одраслих близанаца ($N= 973$ пара), указало је да постоје полне разлике, и то фенотипске, не генетске, у особинама личности, али и да су те разлике мање у односу на претходна истраживања *Coste* и сар. (112). Женски близанци су имали виши неуротицизам у односу на мушке близанце (112). Резултати нашег истраживања су такође нашли да се полови разликују у особинама личности, односно да особе женског пола оболеле од МС имају више изражен неуротицизам. Резултати који се односе на димензију отворености су на самој граници статистички значајних одступања, исто у корист жена, што такође доприноси нађеној разлици у особинама личности између болесника са МС РР тока и контролне групе здравих. Интересантно би било истражити да ли се особине личности на почетку хроничне болести мењају током њеног трајања, с обзиром да хронична болест, поред физиолошких промена, доводи и до промена у животном стилу (смањена мобилност, нарушена способност за рад и финансије, поремећени однос са блиским особама, промена животних улога...), што све заједно може довести до промена личности оболеле особе (17, 113). Ипак, досадашња истраживања указују да су особине личности готово непроменљиве током хроничне болести (17, 113).

Колико је нама познато, до сада није било истраживања које су испитивала однос особина личности и дужине трајања МС. Резултати нашег истраживања су показали да особине личности нису променљиве у односу на дужину трајања болести, што је у складу са претходно наведеном тврдњом (17, 113).

Особе са високим неуротицизмом и свакодневне фрустрације доживљавају као проблематичне и склонији су поремећајима расположења, самокритичности, хипохондрији, вулнерабилности на стрес (114). Наши резултати указују да је виши неуротицизам повезан са негативним процењивањем и физичког (физичко функционисање, бол, ограничење због физичких проблема, енергија, социјално и сексуално функционисање) и менталног здравља (емоционални проблеми, когнитивне функције и емоционално благостање). Односно, оболели од МС РР тока са вишим неуротицизмом имају лошији квалитет живота, док оболели од МС РР тока који имају више изражене особине екстраверзије, отворености и пријатности, имају бољи квалитет живота, и физичког и менталног здравља. Истраживања спроведена последњих година у Аустрији и Италији, такође указују да је неуротицизмом повезан са лошијим квалитетом живота у МС (115, 116).

По нашим сазнањима приликом испитавања повезаности особина личности и когнитивних оштећења у МС испитиван је и однос особина личности и *EDSS*. *Benedict* и сар. (97) су нашли значајне корелације између абнормалних особина личности и вишег *EDSS*, док резултати нашег истраживања то нису показали. Могуће објашњење зашто наши резултати нису указали на повезаност абнормалних особина личности и вишег *EDSS*, је нижи просечни *EDSS* у нашој групи испитаника 2,4 (опсег 1,0 – 4,5) у односу на групу испитаника *Benedict*-а и сарадника, где је просечни *EDSS* био 4,1 (опсег 1,0 – 8,5), у значајно мањој групи испитаника од свега 34 оболела од МС РР тока у односу на 66 испитаника у нашој групи оболелих од МС (97).

Наши резултати су показали да оболели од МС РР тока који имају више изражену савесност, имају нижи скор на проширеној скали онеспособљености ($r=-0,285$; $p<0,05$), што је у складу са сазнањем да виша савесност подразумева добру организованост, промишљеност и здраво понашање, односно да је нижа савесност повезана са импулсивношћу и ризичним понашањем (нпр. пушење, алкохол...), а добро је позната чињеница да је пушење осим што је фактор ризика за настанак МС повезан и са бржом прогресијом болести (11, 95).

Особине личности могу предвидети стратегије суочавања са стресом (117). Стратегије суочавања одражавају репертоар одговора, когнитивни и бихевиорални, на стрес, које особа има на располагању и које користити како би управљала спољашњим и/или унутрашњим захтевима стресног догађаја. Пасивно суочавање (маштање, повлачење, избегавање, самокритичност), фокусирано је на игнорисање стресора, и обухвата минимизирање, порицање или избегавање бављења стресном ситуацијом. Овакво суочавање је маладаптивно и постаје нови извор стреса, с обзиром да појединац когнитивно и бихевиорално избегава да се суочи са стресором. Резултати досадашњих студија указују да је пасивно суочавање повезано са већим болом, инвалидитетом и депресијом (118).

Особе оболеле од МС РР тока у овом истраживању, које имају виши неуротицизам, значајно више користе пасивне стратегије суочавања са стресом. Такође, резултати указују да су остале особине личности повезане са активним стратегијама (повезаност је ниског степена), док неуротицизам није повезан са активним стратегијама. Досадашња истраживања такође показују да особе са неуротицизмом користе пасивне стратегије у суочавању са стресом (12, 22, 98, 117). Када су у питању адаптивне особине личности, нека истраживања указују да особе са повишеном екстраверзијом користе активне стратегије, док друга истраживања ипак нису пронашла значајну везу између адаптивних особина личности (савесност, екстраверзија) и активних стратегија (43, 117). Ова неусаглашеност у нашем истраживању можда и може да буде објашњење за утврђену позитивну повезаност, али ниског степена, између адаптивних особина личности и активних стратегија.

Особе оболеле од МС РР тока, које користе пасивне стратегије суочавања, лошије процењују своје ментално здравље (психолошко благостање), тј. особе које у мањој мери користе пасивне стратегије боље ће процењивати задовољство менталним здрављем. Ови резултати су у складу са истраживањима стратегија суочавања код оболелих од МС. Истраживање спроведено на 26 оболелих од МС у Мексику и 34 оболелих од МС у Либану, указује да коришћење активних стратегија доводи до боље процене квалитета живота (44, 119).

Резултати нашег истраживања указују на повезаност позитивног смера између тежине депресије и неуротицизма, односно, што је више изражен неуротицизам, то ће особа имати више скорове на скали депресивности *BDI-IA* и бити више депресивна ($r=0,304$). За друге особине личности, повезаност са тежином депресије је негативног смера, али није опсервирана статистичка значајност. Наши налази су потпуно у складу са досадашњим истраживањима особина личности и депресије, у којима је нађена повезаност између неуротицизма и депресије (5, 12, 16, 17, 19). Особе са више израженим неуротицизмом не осећају се емоционално способним да ефикасно решавају проблеме, имају тенденцију да се осећају уморније, па и депресивније. Болесници са МС имају повећан ризик од суицида, посебно када су у питању млађи болесници и они који су социјално изоловани (17). У нашем истраживању постоји статистички значајна и јака повезаност, негативног смера, између степена депресивности и физичког и менталног квалитета живота ($r=-0,686$, односно $r=-0,753$). Значи, што је нижи степен депресивности, то је бољи доживљај и физичког и менталног квалитета живота, и

обрнуто. Лечење депресије утиче и на побољшање негативних аспеката *QoL* и побољшава укупни *QoL*. Све ово указује да је депресија водећи предиктори перцепције *QoL* у свим доменима (119).

Оболели од МС РР тока у нашем истраживању, који имају више изражену аутономну дисфункцију, имају и лошији квалитет живота и када је у питању и физичко и ментално здравље ($r=-0,481$, односно $r=-0,347$). Највиши степен повезаности остварује ортостатска дисфункција и процена физичког здравља ($r=-0,601$), односно што је више изражена ортостатска дисфункција, то је лошија процена задовољства физичким здрављем. Ово су очекивани резултати, који су у складу са досадашњим истраживањима која указују на повезаност аутономне дисфункције и лошијег квалитета живота (20, 36). Дисрегулација АНС може бити опсервирана у констелацији са различитим клиничким симптомима код болесника са МС и значајно смањује квалитет живота. У клиничкој пракси, рана дијагноза и покретање индивидуализованих, интердисциплинарних и мултимодалних стратегија, корисни су у управљању аутономним дисфункцијама у МС. Даља истраживања су оправдана због побољшања разумевања аутономне дисрегулације у МС, прецизности дијагнозе и процене реакције на лечење. Лечење аутономне дисфункције је од виталног значаја за побољшање здравља и квалитета живота.

6.6.1. Психосоцијалне карактеристике и аутономна дисфункција у МС

По нашим најбољим сазнањима, до сада није било свеобухватних истраживања, која су испитивала утицај психосоцијалних карактеристика болесника са МС РР тока на аутономну дисфункцију.

Наше истраживање је показало да је више изражен неуротицизам повезан са ортостатском дисфункцијом ($r=0,253$). Овај налаз је посебно важан, јер су наши резултати такође показали да постоји повезаност позитивног смера између ортостатске и других аутономних дисфункција, односно што је израженија ортостатска дисфункција биће израженије и друге дисфункције. Такође је показана и повезаност депресије са аутономном дисфункцијом, односно што су виши скорови на скали депресивности, то је степен аутономне дисфункције већи.

Неуротицизам показује рањивост особе за емоционалне поремећаје, као што је депресија, што је и показано и у нашем истраживању (тј. повезаност неуротицизма и депресије). Истраживања спроведено на близанцима (старости од 18–30 година), показују да је неуротицизам негативно повезан са *BRS* (барорефлексна осетљивост, енг. *Baroreflex Sensitivity*) и *HRV* (варијабилност срчаног ритма, енг. *Heart Rate Variability*), а да није био повезан са *IBI* (откуцај срца, енг. *Inter-Beat Interval*) (47). Генетска предиспозиција може представљати ризик за висок неуротицизам и неповољан АНС. Често дуготрајно прилагођавање стресу може довести до сталних измена у регулацији АНС. Генетска предиспонираност је приказана и у истраживању које се односило на депресивне симптоме и коронарну артеријску болест (121). Такође је потврђена повезаност између функционалног полиморфизма промотора серотонинског транспортера (енг. *Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region, 5-HTTLPR*) и неуротицизма (122). Иако још увек није утврђен тачан механизам, *5-HTTLPR* полиморфизам је повезан и са КВ реактивношћу на ментални стрес (123). Кардијални вагални тон је предложен као маркер способности регулације емоција, тј. претпоставља се да је нижи вагални тон у мировању битан за регулацију емоција. *Thayer* и сар. (124) су пронашли да аутономна неравнотежа, посебно смањени парасимпатички тонус, могу указивати на неефикасну саморегулацију. Наиме,

хронично повлачење парасимпатичког инхибитора може бити патогено и негативно утицати на ментално стање и соматско здравље.

С обзиром на наше резултате и резултате других истраживања, може се претпоставити да су високо изражен неуротицизам и дисфункција АНС у ствари показатељ неефикасних емоционалних регулационих механизма (47). Томе у прилог иду и резултати нашег истраживања који указују да постоји повезаност између гастроинтестиналног домена и коришћења пасивних стратегија суочавања са стресом (самокритичност и социјално повлачење). Корелација је позитивног смера, односно болесници који више користе самоокривљивање ($r=0,320$) и социјално повлачење ($r=0,362$), у већој мери имају и изражену дисфункцију у гастроинтестиналном домену. Такође је нађена и позитивна повезаност ових стратегија ($r=0,275$ и $r=0,285$) са укупном аутономном дисфункцијом. Колико је нама познато до сада није било истраживања о повезаности стратегија суочавања са аутономном дисфункцијом код болесника са МС РР тока.

Пасивни стил суочавања је повезан са реакцијама повлачења у аверзивним ситуацијама, коју карактерише непокретност и низак ниво агресије према споља. Аутономна активност у мировању повезана је са неколико особина понашања, као што су кооперативно понашање (особина личности пријатност), хронична агресија и импулсивност (особина личности неуротицизам) (49).

Студије које истражују повезаност стратегија суочавања углавном разматрају широк спектар утицаја на ментално здравље. Док је само мањи број студија процењивао додатне исходе, као што су физиолошке реакције и утицај на физичко здравље. Начини суочавања за које је откривено да се највише повезују са лошим прилагођавањем укључују когнитивно и бихевиорално избегавање, социјално повлачење, самокривицу, резигнирано прихватање, маштање и самокритичност (125).

Стратегије суочавања су важан фактор који утиче на понашање људи везано за здравље. На пример, у студији са 2616 одраслих особа, *Wijndaele* и сар. (126) створили су мултиваријантне профиле суочавања користећи аналитички поступак кластера. Учесници су сврстани у три групе, оне које имају: (1) високе нивое пасивних, избегавајућих стратегија суочавања; (2) високе нивое активних стратегија суочавања и (3) средњи ниво активног и пасивног суочавања. Група 2 је имала најприлагођенији профил, који је карактерисао смањена депресивност и анксиозност и повећана физичка активност, док се испоставило да је Група 1 имала највише неприлагођених профила повезаних са повећаном анксиозношћу и депресијом и смањеном физичком активношћу.

Када су у питању стратегије суочавања и физичко здравље, по нашим најбољим сазнањима свега неколико студија је испитивало повезаност старетегија суочавања и симптома синдрома иритабилног колона (енг. *Irritable Bowel Syndrome*, ИБС), који је начешћи функционални гастроинтестинални поремећај. Ово истраживање је указало да употреба неадекватних стратегија суочавања (пасивних) има позитивну корелацију са тежином симптома ИБС, док је примена оптимистичних (активних) стратегија негативно повезана са тежином симптома. Болесници са ИБС чешће користе пасивне стратегије суочавања у поређењу са контролном групом здравих, што је повезано и са смањеним *QoL* и психолошким тегобама анксиозности и депресије код болесника (127).

У светлу утицаја психолошких фактора на физичко здравље особа са ИБС, неке студије су процениле ефекат психолошких интервенција, као што су когнитивно-бихевиорална психотерапија у лечењу ИБС, од којих је већина показала обећавајуће резултате у смањењу гастроинтестиналних симптома, побољшавајући ментално здравље и побољшавајући свакодневну ефикасност болесника.

6.6.2. Психосоцијалне карактеристике и имунска дисфункција у МС

Резултати нашег истраживања су показала да постоји повезаност ниског интензитета позитивног смера између екстраверзије, отворености, пријатности и *IL-13*, као и пријатности и *IL-4*, као и негативна повезаност *NGF* и подктагеорије ред, савености. Мало је података са којима можемо упоређивати своја открића, с обзиром да је ово једна од ретких студија која је испитивала особине личности и серумску концентрацију цитокина типа-2 имунског одговора. Досадашња истраживања указују на скромну, али доследну, повезаност отворености и савесности и повољнијег инфламаторног профила, тј. снижен *CRP* (С-реактивни протеин). Овакав налаз указује да израженија отвореност и савесност доприносе бољем здрављу током читавог животног века. Овај налаз је интересантан, с обзиром да је у нашем истраживању показано да болесници са МС РР тока имају више изражену отвореност у односу на контролну групу здравих испитаника. Фенотип личности може пружити корисне прогностичке информације за упалу. Досадашња истраживања сугеришу да особе са нижим степеном отворености представљају циљану популацију противупалних интервенција. Отвореност је повезана са функцијом орбитофронталног кортекса (17), а управо је ова регија одговорна за когнитивну и бихевиоралну флексибилност, која може довести до прилагодљивијих перцепција и реакција на стрес. Орбитофронталне регије такође инхибирају активацију амигдала и смањују одговор *HPA* осовине на стрес (128).

Наше истраживање, такође је показало да постоји повезаност благог интензитета позитивног смера између неуротицизма и цитокина типа-1 имунског одговора *IFN- γ* , односно што је неуротицизам више изражен биће и виши ниови *IFN- γ* . Ова асоцијација истиче однос између особина личности које воде до дугорочних оштећења реакције на стрес и регулације медијатора упале (53). Проналажење регулације маркера упале код неуротицизма може објаснити повећану учесталост широког спектра физичких болести код особа са више израженим неуротицизмом. Један од могућих патолошко-биолошких путева за ову везу може бити активност *HPA* осовине, наиме хронични стрес индукује регулацију активности *HPA* осовине, као и синтезу цитокина. Док са друге стране *IFN- γ* стимулише *HPA* осовину, која је измењена и код мајор депресије и код неуротицизма (129). Такође, неуротицизам може да буде повезан са повећаним нивоом проинфламаторних цитокина због његове повезаности са већом преваленцом гојазности и пушења, за које се зна да регулишу проинфламаторне цитокине (17, 53). Неуротицизам као дугорочни психолошки стресор може олакшавати упорно упалу ниског степена, што је у складу са резултатима нашег истраживања (повезаност је благог степена). Релативни недостатак повезаности између *IL-6* и неуротицизма у нашем истраживању, као и у истраживању *Chapman* и сар. (55) у односу на друга истраживања (56-58), можда се може објаснити разликама у мерењу, популацији или оба ова фактора заједно. Идентификација критичних медицинских биомаркера повезаних са личношћу може помоћи у расветљавању физиолошких механизма одговорних за уочене везе између особина личности и физичког здравља.

Није нађена повезаност депресије и имунске дисфункције, што се може објаснити ниским скором на скали депресивности (*BDI-IA*), односно слабије израженом депресијом у нашем истраживању ($8,5 \pm 8,9$). Наше истраживање такође није показало да постоји повезаност психосоцијалних карактеристика са цитокинима упале (*TNF- α* и *IL-6*). Можда управо због тога што симпатичка инервација имунских органа норадреналином води до снижења нивоа проинфламаторних цитокина (*IL-6* и *TNF- α*) и повећања нивоа антиинфламаторних цитокина, па усмерава баланс *Th1/Th2* ка *Th2* имунском одговору (130).

Постоји позитивна повезаност између пасивних стратегија суочавања и *IL-4*, међутим нађена је и повезаност позитивног смера скорова пасивних, али и активних стратегија суочавања, са цитокинима типа-1 имунског одговора (*IFN-γ*). Ови наши налази су врло интересантни, када се узме у обзир истраживање спроведено у Јапану (131). У овом истраживању, испитивани су *in-vitro* ефекти стресора и стратегија суочавања на субпопулацију хуманих Т-ћелија, као и на производњу *in-vitro* цитокина. На узорку $N=71$ мушкарца (18–60 година), измерен је број субпопулација Т-ћелија и концентрације *IFN-γ* и *IL-4* након стимулације фитохемаглутинаином (јак митоген). Нађено је да су и активне и пасивне стратегије суочавања негативно повезане са серумским нивоима *IL-4*, односно са бројем $CD4^+$ ћелија периферне крви. Интеракције између активних стратегија суочавања и менталних захтева, значајно су утицале на серумске нивое *IFN-γ* и *IL-4*. Код испитаника са вишим менталним захтевима, активне стратегије суочавања су биле повезане са вишим нивоима *IFN-γ* и *IL-4*, док су код испитаника са мањим менталним захтевима, активне стратегије суочавања биле повезане са нижим концентрацијама *IFN-γ* и *IL-4*.

Истраживање из 2019. године, указало је да су нивои *TNF-α* код здравих људи у негативној корелацији са активним стратегијама суочавања са стресом, док су пасивне стратегије повезане се израженијим психолошким дистресом, вишим нивоима кортизола и *TNF-α* нивоа у серуму испитаника (132), наше истраживање то није показало. Објашњење за овакав налаз је што смо у нашем истраживању испитивали само повезаност код субпопулације болесника са МС, али не и код здравих контрола, што отвара могућности за будућа испитивања.

6.6.3. Аутономна и имунска дисфункција у МС

Постоји блага повезаност позитивног смера између *IL-6* и секреторне, гастроинтестиналне и урогениталне аутономне дисфункције, у смислу да болесници са вишим нивоима *IL-6*, имају више изражену аутономну дисфункцију у овим доменима. Такође постоји и блага повезаност позитивног смера између укупне аутономне дисфункције и *IL-6*. Наши налази одлично допуњују досадашња истраживања аутономне дисфункције, која су и указивала на неопходност испитивања серумских нивоа цитокина (77). Наиме, резултати нашег истраживања указују на повезаност имунске дисфункције, односно цитокина упале *IL-6* са аутономном дисфункцијом.

Активација симпатикуса стимулише експресију проинфламаторних гена и продукцију цитокина, на супрот томе, парасимпатичка активност редукује продукцију инфламаторних маркера имунских ћелија, као што је *IL-6* (133). Срчани аутономни баланс је повезан са израженијим инфламаторним одговором и продукцијом цитокина – виша парасимпатичка и нижа симпатичка модулација срчане активности у миру.

Проинфламаторни цитокини имају улогу у контроли емоција, посебно у поремећајима расположења који су изазвани стресом и у великој депресији (134). Проинфламаторни цитокини могу дифузно изменити неуронску активност и изазвати поремећаје расположења, неvezано од деструкције мијелина аксона и последичне онеспособљености болесника. Појачање глутаматергичке трансмисије у раним фазама, које је дифузно и инфламаторно зависно, као и нарушена синаптичка пластичност, заједничка су обележја патологије МС и велике депресије. Депресивна симптоматологија је опсервирана у раним фазама МС, чак и у одсуству физичке онеспособљености, некада чак и претходи настанку клиничког дефицита, указујући да поремећаји расположења нису реактивни феномен на патолошке промене, већ њихов значајни део (135). Појава депресивних симптома је повезана са клиничким релапсом и прогресивном неуролошком онеспособљеношћу, што повезује поремећаје расположења

са имунским атацима и хроничном неуроинфламацијом (136). Заједно са неуроинфламацијом, комбинација више предиспонирајућих фактора, укључујући срединске факторе и аспекте личности, укључени су у етиологију депресивних симптома и болесника са МС и великом депресијом (137, 138). Дакле, депресивна симптоматологија може бити „органске природе“ (епифеномен због повишења инфламаторне активности) или „реактивна“ (функционална реакција на неуролошке или физичке симптоме). Док су у великој депресији инфламаторни синаптички механизми углавном повезани са хиперактивношћу *НРА* осовине и изменама у моноаминским путевима, у депресији код МС у раним фазама је синаптопатија изазвана инфламацијом највероватније одговорна за неравнотежу глутамата и гама-аминобутерне киселине, који на дуже стазе може изазвати ексцитотоксична оштећења (139).

Идентификована су три нивоа кроз које АНС може остваривати утицај на активност неуротрофичних фактора: 1) синтеза и ослобађање неуротрофичних фактора; 2) пластичност и неурогенеза, у које су укључени неуротрофични фактори; 3) регулација неуроимунске и неуроендокрине осовине неуротрофичним факторима (140).

По нашим најбољим сазнањима мало је истраживања аутономне и имунске дисфункције. Ипак ове ретке студије указују на побољшање аутономне дисфункције, блокадом *IL-6* (нпр. тоцилизумабом). Након прве дозе тоцилизумаба установљено је побољшање, док је са наредним дозама успостављена нормализација парасимпатичке аутономне активности. *IL-6* блокада тоцилизумабом има потенцијал за побољшање парасимпатичке неуропатије посредоване вагусним нервом, односно има потенцијал да обнови холинергички антиинфламаторни пут (141).

Досадашња истраживања, указују да вагусни нерв не само да регулише физиологију црева, већ посредује и у холинергичком антиинфламаторном путу. Сензорна аферентна вагусна нервна влакна откривају периферне упалне посреднике, попут цитокина, које ослобађају активирани макрофаги и друге имунске ћелије (142). У истраживањима на људима, активирање еферентног вагуса, може значајно сузбити системске нивое проинфламаторних цитокина (142).

Нервни и имунски систем нису потпуно независни. Оба система производе неуротрансмитере и цитокине и експримирају рецепторе који су укључени у важне физиолошке функције и у одржавању хомеостазе. Реакције имунски компетентних ћелија на неуротрансмитере су променљиве, зависно од контекста ангажовања рецептора, као што су стање активације ћелије, образац експресије неуротрансмитера, микроокружење, цитокински миље и удаљеност од извора катехоламина (концентрација). Већ је добро описано да је аутономна модулација у акутној и хроничној упали поменута са симпатичким сметњама у ранијим фазама упалног процеса и активирањем вагалног упалног рефлекса за регулисање урођених имунских одговора и функционалних ефеката цитокина у дужим хроничнијим процесима (142).

6.7. Ограничења истраживања

Ограничење ове студије је укључивање у истраживање само оболелих од МС РР тока, односно будућа истраживања треба да укључе и друге клиничке облике мултипле склерозе. Друго ограничење је специфичност упитника за квалитет живота само за МС, па није применљив групом здравих. Потребно је дизајнирати проспективне студије са већом групом болесника, а не нужно ограничене на оне млађе од 65. Треће ограничење студије је мерење серумска концентрација цитокина, али не и концентрације цитокина и у ликвору. Сва ова ограничења остављају могућност за будућа истраживања.

7. ЗАКЉУЧАК

Србија је једна од земаља са релативно великом преваленцом МС, али до сада није било комплексног истраживања психосоцијалних карактеристика болесника, као ни испитивања њиховог утицаја, на аутономну и имунску дисфункцију код оболелих.

Подаци овог истраживања указују на значај процене личности, стратегија суочавања са стресом и депресивности оболелих од МС. Наиме, особине личности, стратегије суочавања са стресом и депресија, битан су фактор који утиче на квалитет живота, али и на аутономну и имунску дисфункцију оболелих од МС, а са друге стране сама аутономна такође утиче на имунску дисфункцију и додатно погоршава квалитет живота.

Истраживање коморбидитета менталних и соматских болести од значаја су у превенцији релапса и одређивању тока и исхода лечења, са посебном тенденцијом да се издвоје подгрупе болесника са сличним клиничким карактеристикама, како би се индивидуализовао третман и тиме учинио што успешнијим. Због тога лечење оболелих од МС треба да буде мултидисциплинарно, како би се узеле у обзир индивидуалне карактеристике у прилагођавању хроничној болести.

С обзиром да се особине личности могу мењати током живота, нарочито након великих животних догађаја, укључивање у когнитивно-бихевиоралну терапију и фаворизовање активних стратегија суочавања, може превенирати развој депресије, аутономне дисфункције и побољшати квалитет живота оболелих од МС.

На основу изложених резултата и дискусије изводимо следеће опште закључке:

1. Психосоцијалне карактеристике (неуротицизам, пасивне стратегије суочавања са стресом и депресивност) корелирају позитивно са аутономном дисфункцијом.
2. Психосоцијалне карактеристике (неуротицизам, пасивне стратегије суочавања са стресом и депресивност) и аутономна дисфункција су у позитивној корелацији са лошијим квалитетом живота.
3. Аутономна дисфункција код болесника са МС РР је у позитивној корелацији са серумском концентрацијом цитокина упале (*IL-6*). Психосоцијалне карактеристике (неуротицизам) код болесника са МС РР тока су у позитивној корелацији са серумском концентрацијом цитокина типа-1 имунског одговора (*IFN- γ*).
4. Психосоцијалне карактеристике (екстраверзија, отвореност и пријатност) су позитивној корелацији са измереним вредностима серумских цитокина типа-2 имунског одговора (*IL-4*, *IL-13*) код болесника са МС РР тока. Психосоцијалне карактеристике (активна стратегија и социјална подршка) су позитивно повезане са *IL-13*. Постоји негативна корелација подкатегорије ред (савесности) и *NGF*.

Специфични закључци истраживања су:

1. Болесници са МС РР тока имају више изражену особину личности отвореност ка искуству, депресивност и израженију аутономну дисфункцију у односу на контролну групу.
2. Контролна група има више серумске нивое *IL-4* и *NGF* и ниже серумске нивое *IL-6*, *IFN- γ* и *IL-13* у односу на групу болесника са МС.
3. Болесници са МС РР тока са више израженим неуротицизмом имају виши скор на скали депресивности и више користе пасивне стратегије суочавања.
4. Психосоцијалне карактеристике (неуротицизам, пасивне стратегије суочавања са стресом и депресивност) повезане су са већим степеном аутономне дисфункције а сви заједно са лошијим квалитетом живота оболелих од МС РР тока.
5. Неуротицизам је позитивно повезан са повишеном концентрацијом цитокина типа-1 имунског одговора *IFN- γ* код болесника са МС РР тока. Екстраверзија, отвореност и пријатност су позитивно повезани са концентрацијом цитокина типа-2 имунског одговора *IL-4* и *IL-13* код болесника са МС РР тока.
6. Установљена је позитвна корелација аутономне дисфункције болесника са МС РР тока и повишене концентрације цитокина упале *IL-6*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis – insights from pathology. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(3): 271–278.
2. Johansson S, Gottberg K, Kierkegaard M, Ytterberg C. Variations in and predictors of the occurrence of depressive symptoms and mood symptoms in multiple sclerosis: a longi-tudinal two-year study. *BMC Neurology*. 2016; 16 (1): 32.
3. Alosaimi FD, AlMulhem A, Moscovici M, Sockalingam S. The Relationship between Psychosocial Factors and Cognition in Multiple Sclerosis. *Behavioural neurology*. 2017; (11): 1-6.
4. Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, et al: Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis. II. Direct and indirect relation ships. *Mult Scler*. 2006; 12: 465–475.
5. McCrae RR, Costa PT. Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1987; 52 (1): 81–90.
6. McCrae RP, Costa PT. A contemplated revision of the NEO Five-Factor Inventory. *Personality and Individual Differences*. 2004; 36 (3): 587–596.
7. Iova S, Popescu CA, Iova A, Camelia D, Mihancea P, Buzoianu AD. Personality traits in multiple sclerosis: association with mood and anxiety disorders in a Romanian patients sample. *HVM Bioflux*. 2014; 6 (4): 182–186.
8. Merkelbach S, Konig J, Sittinger H. Personality traits in multiple sclerosis (MS) patients with and without fatigue experience. *Acta Neurol Scand*. 2010; 107: 195–201.
9. Ozura A, Erdberg P, Sega S. Personality characteristics of multiple sclerosis patients: A Rorschach investigation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003; 112: 629–632.
10. Christodoulou C, Deluca J, Johnson SK, Lange G, Gaudino EA, Natelson BH. Examination of Cloninger’s basic dimensions of personality in fatiguing illness: chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *J Psychosom Res*. 1999; 47: 597–607.
11. Lima A, Paes R, Alvarenga R. Personality factors in recently diagnosed multiple sclerosis patients: a preliminary investigation with the NEO-FFI scale. *Arq Neuropsiquiat*. 2015; 73 (3): 200–204.
12. Hawkes CH. Are multiple sclerosis patients risk-takers? *QJM*. 2005; 98 (12): 895–911.
13. Benedict RH, Schwartz CE, Duberstein P, Healy B, Hoogs M, Bergsland M et al. Influence of personality on the relationship between gray matter volume and neuropsychiatric symptoms in multiple sclerosis. *Psychosom Med*. 2013; 75 (3): 253–261.
14. Lode K, Bru E, Klevan G, Myhr KM, Nyland H, Larsen JP. Coping with multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Acta NeurolScand*. 2010; 122 (5): 336–342.
15. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S et al. Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurolog Sci*. 2009; 30 (1): 15–20.
16. McCray LW, Bogner HR, Sammel MD, Gallo JJ. The role of patient personality in the identification of depression in older primary care patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22 (11): 1095–1100.
17. Sutin AR, Terraciano A, Deiana B, Naitza S, Ferruci L, Uda M et al. High neuroticism and low conscientiousness are associated with Interleukin-6. *Psychol Med*. 2010; 40 (9): 1485–1493.

18. Bruce JM, Lynch SG. Personality traits in multiple sclerosis: Association with mood and anxiety disorders. *J Psychosom Res.* 2011; 70 (5): 479–485.
19. Strober LB. Personality in multiple sclerosis (MS): impact on health, psychological well-being, coping, and overall quality of life. *Psychol Health Med.* 2017; 22 (2): 152–161.
20. Multiple Sclerosis – Brain Foundation <https://brainfoundation.org.au/disorders/multiple-sclerosis/> Reviewed February 2018 by Research Australia, <https://msra.org.au/>
21. Wood SK, Wood CS, Lombard CM, Lee CS, Zhang XY, Finnell JE, Valentino RJ. Inflammatory Factors Mediate Vulnerability to a Social Stress-Induced Depressive-like Phenotype in Passive Coping Rats. *Biol Psychiatry.* 2015; 78 (1): 38–48.
22. Parkes K, Hughes EL. Individual Differences in Coping with Stress. In book: *The Wiley-Blackwell Encyclopedia of Personality and Individual Differences.* Publisher: Wiley. 2017.
23. Grech LB, Litza A, Kiropoulos LA, Kirby KM, Butler E, Paine M, Robert Hester R. Target Coping Strategies for Interventions Aimed at Maximizing Psychosocial Adjustment in People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2018; 20 (3): 109–119.
24. Mohr DC, Classen C, Barrera M., Jr. The relationship between social support, depression and treatment for depression in people with multiple sclerosis. *Psychol Med.* 2004; 34 (3): 533–541.
25. Holland DP, Schlüter DK, Young CA, Mills RJ, Rog DJ, Ford HL, Orchard K, TONiC study group. Use of coping strategies in multiple sclerosis: Association with demographic and disease-related characteristics. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 27: 214–222.
26. Milanlioglu A, Özdemir PG, Cilingir V, Gülec TÇ, Aydın MN, Tombul T. Coping strategies and mood profiles in patients with multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2014; 72 (7): 490–495.
27. Loreface L, Fenu G, Frau J, Coghe G, Marrosu MG, Cocco E. The burden of multiple sclerosis and patients' coping strategies. *BMJ Support Palliat Care.* 2018; 8 (1): 38–40.
28. Patten SB, Ruth Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry.* 2017; 29 (5): 463–472.
29. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry.* 2005; 76 (4): 469–475.
30. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, et al. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology.* 2003; 61:1524–1527.
31. Finnell JE, Woo SK. Neuroinflammation at the interface of depression and cardiovascular disease: Evidence from rodent models of social stress. *Neurobiology of Stress.* 2016; 4: 1-14.
32. Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, Johnman C, Graham GJ, Cavanagh J. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2018; 23 (1): 48–58.
33. Skokou M, Soubasi E, Gourzis P. Depression in multiple sclerosis: a review of assessment and treatment approaches in adult and pediatric populations. *ISRN Neurol.* 2012; (11): 427102.
34. Cetin K, Johnson KL, Ehde DM, Kuehn CM, Amtmann D, Kraft GH. Antidepressant use in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Multiple Sclerosis.* 2007; 13 (8): 1046–1053.
35. Mohr C, Hart SL, Fonareva I, Tasch ES. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Multiple Sclerosis.* 2006; 12 (2): 204–208.

36. Lensch E, Jost WH. Autonomic Disorders in Multiple Sclerosis. Autoimmune diseases. 2011; <https://doi.org/10.4061/2011/803841>.
37. Huang M, Jay O, Davis SL. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: implications for exercise. *Auton Neurosci* . 2015; 188: 82–85.
38. Ysrraelit MC, Fiol MP, Gaitán MI, Correale J. Quality of Life Assessment in Multiple Sclerosis: Different Perception between Patients and Neurologists. *Front Neurol*. 2017; 8: 729.
39. Briones-Buixassa L, Milà R, Aragonès J, Bufill E, Olaya B, Arrufat FX. Stress and multiple sclerosis: A systematic review considering potential moderating and mediating factors and methods of assessing stress. *Health Psychol Open*. 2015; 2 (2): 2055102915612271.
40. van der Krieke L, Blaauw FJ, Emerencia AC, Schenk HM, Slaets JP, Bos EH, de Jonge P, Jeronimus BF. Temporal Dynamics of Health and Well-Being: A Crowdsourcing Approach to Momentary Assessments and Automated Generation of Personalized Feedback. *Psychosom Med*. 2017; 79 (2): 213–223.
41. Widiger TA, Oltmanns JR . Neuroticism is a fundamental domain of personality with enormous public health implications. *World Psychiatry*. 2017; 16 (2): 144–145.
42. Ullah FI. Personality factors and perceived social support as determinants of psychological well-being among university students. *The International Journal of Indian Psychology*. 2017; (2): 88.
43. Connor-Smith JK, Flaschbart C. Relations between personality and coping: A meta-analysis. *J Pers Soc Psychol* 2007; 93: 1080–1107.
44. Hernández-Ledesma AL, Rodríguez-Méndez AJ, Gallardo-Vidal LS, Trejo-Cruz G, García-Solís P, Dávila-Esquivel FJ. Coping strategies and quality of life in Mexican multiple sclerosis patients: Physical, psychological and social factors relationship. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 25: 122-127.
45. Won E, Kim YK. Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2016; 14 (7): 665–673.
46. Jahan CR, Begum S, Ferdousi S, Uddin MM. Autonomic Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Journal of Bangladesh Society of Physiologist*. 2015; 9 (1).
47. Riese H, Rosmalen JGM, Ormel J, Van Roon AM, Oldehinkel AJ, Rijdsdijk FV. The genetic relationship between neuroticism and autonomic function in female twins. *Psychol Med*. 2007; 37 (2): 257–267.
48. Lester D. The autonomic nervous system and personality. *Psychol Rep*. 2012; 111 (1): 44–46.
49. Krause A, Puppe B, Langbein J. Coping Style Modifies General and Affective Autonomic Reactions of Domestic Pigs in Different Behavioral Contexts. *Front Behav Neurosci*. 2017; 11: 103.
50. Barnes J, Mondelli V, Pariante CM. Genetic Contributions of Inflammation to Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42 (1): 81–98.
51. Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, Juárez-Orozco LE, Dierckx RA, Moriguchi-Jeckel CM, de Vries EF. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol*. 2017; 31 (9): 1149–1165.
52. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, Sanisoglu SY, Yesilova Z, Ozmenler N, Ozsahin A, Sengul A. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol*. 2007; 2007: 76396.

53. Schmidt FM, Sander C, Minkwitz J, Mergl R, Dalton B, Holdt LM, Teupser D, Hegerl U, Himmerich H. Serum Markers of Inflammation Mediate the Positive Association Between Neuroticism and Depression. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 609.
54. Talarowska M, Bliźniewska K, Szemraj J, Kowalczyka M, Gałecia P. Personality traits as a possible factor in the inflammatory response in the first depression episode and in recurrent depressive disorders. *The European Journal of Psychiatry*. 2018; 32 (2): 63–71.
55. Chapman BP, Khan A, Harper M, Stockman D, Fiscella K, Walton J, Duberstein P, Talbot N, Lyness JM, Moynihan J. Gender, race/ethnicity, personality, and interleukin-6 in urban primary care patients. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009; 23: 636–642.
56. Marsland AL, Prather AA, Petersen KL, Cohen S, Manuck SB. Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2008; 22: 753–761.
57. Doyle WJ, Gentile DA, Cohen S. Emotional style, nasal cytokines, and illness expression after experimental rhinovirus exposure. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2006; 20: 175–181.
58. Martin LR, Friedman HS, Schwartz JE. Personality and mortality risk across the life span: The importance of conscientiousness as a biopsychosocial attribute. *Health Psychology*. 2007; 26: 428–436.
59. Hakulinen C, Elovainio M, Pulkki-Råback L, Virtanen M, Kivimäki M, Jokela M. Personality and depressive symptoms: individual participant meta-analysis of 10 cohort studies. *Depress. Anxiety*. 2015; 32: 461.
60. Isung J, Aeineband S, Mobarrez F, Nordström P, Runeson B, Asberg M, et al. High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Transl Psychiatry*. 2014; 4: e470.
61. Wagner EYN, Ajdacic-Gross V, Strippoli MPF, Gholam-Rezaee M, Glaus J, Vandeleur C, Castelao E, Vollenweider P, Preisig M, von Känel R. Associations of Personality Traits With Chronic Low-Grade Inflammation in a Swiss Community Sample. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 819.
62. Turiano NA, Mroczek DK, Moynihan J, Chapman BP. Big 5 personality traits and interleukin-6: evidence for “healthy Neuroticism” in a US population sample. *Brain Behav Immun*. 2013; 28: 83–89.
63. Friedman HS. Long-term relations of personality and health: Dynamisms, mechanisms, tropisms. *J Pers*. 2000; 68: 1089–1108.
64. Luchetti M, Barkley JM, Stephan Y, Terracciano A, Sutin AR. Five-factor model personality traits and inflammatory markers: new data and a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 50: 181–193.
65. Chapman BP, van Wijngaarden E, Seplaki CL, Talbot N, Duberstein P, Moynihan J. Openness and conscientiousness predict 34-week patterns of Interleukin-6 in older persons. *Brain Behav Immun*. 2011; 25: 667–73.
66. Zhu Z, Wu C, Liu Z, Wang O, Zhao K, Luan X, Cai Y, He J. Association between Serum Nerve Growth Factor Levels and Depression in Stroke Patients. *Neuropsychiatry*. 2017; 7 (6): 1061–1068.
67. Chen YW, Lin PY, Tu KY, Cheng YS, Wu CK, Tseng PT. Significantly lower nerve growth factor levels in patients with major depressive disorder than in healthy subjects: a meta-analysis and systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 1: 925–933.
68. Kumar A, Kumar P, Faiq MA, Pareek V, Raza K, Mochan S, Prasoon P, Sharma V. Nerve Growth Factor(s) Mediated Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis

- Dysregulation Model in Stress Induced Genesis of Psychiatric Disorders. Preprints. 2017; 2017100047 (doi: 10.20944/preprints201710.0047.v2).
69. Berry A, Bindocci E, Alleva E. NGF, brain and behavioral plasticity. *Neural Plast.* 2012; 2012: 784040.
 70. Lester KJ, Hudson JL, Tropeano M, Creswell C, Collier DA, Farmer A, Lyneham HJ, Rapee RM, Eley TC. Neurotrophic gene polymorphisms and response to psychological therapy. *Transl Psychiatry.* 2012; 2 (5): e108.
 71. Racosta JM, Kimpinski K. Autonomic dysfunction, immune regulation, and multiple sclerosis. *Clin Auton Res.* 2016; 26 (1): 23–31
 72. Sander C, Hildebrandt H, Schlake HP, Eling P, Hanken K. Subjective Cognitive Fatigue and Autonomic Abnormalities in Multiple Sclerosis Patients. *Front Neurol.* 2017; 8: 475.
 73. Moussa A Chalah, Samar S Ayache. Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *J Inflamm Res.* 2018; 11: 253–264.
 74. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. The representation of inflammatory signals in the brain – a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2014; 5: 264.
 75. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex – linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8: 743–754.
 76. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69 (2): 292–302.
 77. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33 (11): 1444–1445.
 78. Costa PT, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI). Professional Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1992.
 79. Maric NP, Andric S, Mihaljevic M, Mirjanic T. Openness to experience shortens duration of untreated psychosis in Serbian clinical population. *Early Interv Psychiatry.* 2018; 12 (1): 91–95.
 80. Knezevic G, Radovic B, Opacic G. Evaluation of “Big Five” personality model through analysis of personality inventories. *Psihologija.* 1997; 30 (1–2): 7–40.
 81. Tobin DL, Holroyd KA, Reynolds R. Manual for the Coping Strategies Inventory. Ohio: Department of Psychology, Ohio University. 1984.
 82. Zuljević D, Jovanovic V, Gavrilov V. Latentna struktura srpske adaptacije indikatora strategija prevladavanja. 2015; 8 (3): 265–288.
 83. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II in psychiatric outpatients". *Journal of Personality Assessment.* 1996; 67 (3): 588–597.
 84. Ignjatović-Ristić D, Hinić D, Jović J. Evaluation of the Beck Depression Inventory in a nonclinical student sample. *West Indian Med J.* 2012; 61 (5): 489–493.
 85. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc.* 1993; 68: 748–752.
 86. Drulović J, Gavrilović A, Crnošija L, Kisić-Tepavčević D, Krbot Skorić M, Ivanović J, Adamec I, Dujmović I, Junaković A, Marić G, Martinović V, Pekmezović T, Habek M. Validation and cross-cultural adaptation of the COMPASS-31 in Croatian and Serbian patients with multiple sclerosis. *Croat Med J.* 2017; 58 (5): 327–333.

87. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of Life Research*. 1995; 4: 187–206.
88. Pekmezovic T, Tepavcevic DK, Kostic J, Drulovic J. Validation and cross-cultural adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in Serbian multiple sclerosis patients sample. *Qual Life Res*. 2007; 16 (8): 1383–1387.
89. Covickovic Sternic N, editor. *National Good Clinical Practice Guide for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis*. Republican Expert Commission for the Design and Implementation of Good Clinical Practice Guides, Belgrade; 2013.
90. Rojas JI, Patrucco L, MIguez J, Sinay V, Cassara FP, Cáceres F, et al. Gender ratio trends over time in multiple sclerosis patients from Argentina. *J Clin Neurosci*. 2017; 38: 84–86.
91. Rokvic V, Stanarevic S. Toward gender and LGBT equality in the Serbian armed forces. *Women's Studies International Forum*. 2016; 55: 26–34.
92. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Ebers GC, Muraro PA. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011; 77 (13): 1246–1252.
93. Kemps E, Newson R. Comparison of adult age differences in verbal and visuo-spatial memory: the importance of ‘pure’, parallel and validated measures. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006; 28 (3): 341–356.
94. Moore F, Vickrey B, Fortin K, Lee L. Two Multiple Sclerosis Quality-of-Life Measures: Comparison in a National Sample. *The Canadian journal of neurological sciences*. 2015; 42 (01): 1–9.
95. Jelinek GA, De Livera AM, Marck CH, Brown CR, Neate SL, Taylor KL, Weiland TJ. Associations of Lifestyle, Medication, and Socio-Demographic Factors with Disability in People with Multiple Sclerosis: An International Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016; 11 (8): e0161701.
96. Rosso M, Chitnis T. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019; doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4271.
97. Benedict RH, Priore RL, Miller C, Munschauer F, Jacobs L. Personality disorder in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *J of Neuropsych and Cl Neurosc*. 2001; 13: 70–76.
98. Rätsep T, Kallasmaa T, Pulver A, Gross-Paju K. Personality as a predictor of coping efforts in patients with multiple sclerosis. *Multipl Scler*. 2000; 6: 397–402.
99. Taylor MD, Whiteman MC, Fowkes GR, Lee AJ, Allerhand M, Deary IJ. Five factor model personality traits and all-cause mortality in the Edinburgh artery study cohort. *Psychosomatic Medicine*. 2009; 71: 1–11.
100. Turiano NA, Spiro III A, Mroczek DK. Openness to Experience and Mortality in Men: Analysis of Trait and Facets. *J Aging Health*. 2012; 24 (4): 654–672.
101. Jonassaint CR, Boyle SH, Williams RB, Mark DB, Siegler IC, Barefoot JC. Facets of openness predict mortality in patients with cardiac disease. *Psychosomatic Medicine*. 2007; 69: 319–322.
102. Li L, Ai H, Gao L, Zhou H, Liu X, Zhang Z, Tao Sun, Fan L. Moderating effects of coping on work stress and job performance for nurses in tertiary hospitals: a cross-sectional survey in China. *BMC Health Serv Res*. 2017; 17: 401.
103. Abraham LJ, Thom O, Greenslade JH, Marianne Wallis M, Johnston AN, Carlström E, Mills D, Crilly J. Morale, stress and coping strategies of staff working in the emergency department: A comparison of two different-sized departments. *Emergency Medicine Australasia*. 2018; 30: 375–381.
104. Pintér A, Cseh D, Sárközi A, Illigens BM, Timo Siepmann T. Autonomic Dysregulation in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (8): 16920–16952.

105. Keely S, Walker MM, Marks E, Talley NJ. Immune dysregulation in the functional gastrointestinal disorders. *Eur J Clin Invest* . 2015; 45 (12): 1350–1359.
106. Kaskow BJ, Baecher-Allan C. Effector T Cells in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8 (4): a029025.
107. Göbel K, Ruck T, Meuth SG. Cytokine signaling in multiple sclerosis: Lost in translation. *Mult Scler*. 2018; 24 (4): 432–439.
108. Giralt, M, Ramos, R, Quintana, A. Induction of atypical EAE mediated by transgenic production of IL-6 in astrocytes in the absence of systemic IL-6. *Glia* 2013; 61: 587–600.
109. Lees JR, Cross AH. A little stress is good: IFN- γ , demyelination, and multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2007; 117 (2): 297–299.
110. Mori S, Maher P, Conti B. Neuroimmunology of the Interleukins 13 and 4. *Brain Sci*. 2016; 6 (2): 18.
111. Acosta CMR, Cortes C, MacPhee H, Namaka MP. Exploring the role of nerve growth factor in multiple sclerosis: implications in myelin repair. *CNS Neurol Disord Drug Targets* . 2013; 12 (8): 1242–56.
112. South SC, Jarnecke A, Vize CE. Sex Differences in the Big Five Model Personality Traits: A Behavior Genetics Exploration. *Journal of Research in Personality* 74. 2018; DOI: 10.1016/j.jrp.2018.03.002
113. Jokela M, Hakulinen C, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Personality change associated with chronic diseases: pooled analysis of four prospective cohort studies. *Psychol Med*. 2014; 44 (12): 2629–2640.
114. Guo Q, Sun P & Li L. Why neurotic individuals are less prosocial? A multiple mediation analysis regarding related mechanisms. *Personality and Individual Differences* 128. 2018; 55–61.
115. Zarbo IR, Minacapelli E, Falautano M, Demontis S, Carpentras G, Pugliatti M. Personality traits predict perceived health-related quality of life in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016; 22 (4): 551–558.
116. Salhofer-Polanyi S, Friedrich F, Löffler S, Rommer PS, Gleiss A, Engelmaier R, Leutmezer F, Vyssoki B. Health-related quality of life in multiple sclerosis: temperament outweighs EDSS. *BMC Psychiatry*. 2018; 18 (1): 143.
117. Afshar H, Roohafza HR, Keshteli AH, Mazaheri M, Feizi A, Adibi P. The association of personality traits and coping styles according to stress level. *J Res Med Sci*. 2015; 20 (4): 353–358.
118. Gåfvels C, Hägerström M, Rane K, Wajngot A, Wändell PE. Coping strategies among patients newly diagnosed with diabetes or rheumatoid arthritis at baseline and after 24 months. *J Health Psychol*. 2018; 23 (10): 1273–1286.
119. Farran N, Ammar D, Darwish H. Quality of life and coping strategies in Lebanese Multiple Sclerosis patients: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2016; 6: 21–27.
120. Biernacki T, Sandi D, Kincses ZT, Füvesi J, Rózsa C, Mátyás K, Vécsei L, Bencsik K. Contributing factors to health-related quality of life in multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. 2019;doi.org/10.1002/brb3.1466
121. McCaffery JM, Frasure-Smith N, Dube MP, Theroux P, Rouleau GA, Duan QL, Lesperance F. Comongenetic vulnerability to depressive symptoms and coronary arterydisease: a review and development of candidate genes related toinflammation and serotonin. *Psychosomatic Medicine*. 2006; 68: 187–200.

122. Sen S, Burmeister M, Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter poly-morphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *American Journal of Medical Genetics Part B – Neuropsychiatric Genetics*. 2004; 127B: 85–89 .
123. McCaffery JM, Bleil M, Pogue-Geile MF, Ferrell RE, Manuck SB. Allelic variation in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and cardiovascular reactivity in young adult male and female twins of European-American descent. *Psychosomatic Medicine*. 2003; 65: 721–728.
124. Thayer JF, Brosschot JF. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psycho-neuroendocrinology*. 2005; 30: 1050–1058.
125. Zimmer-Gembeck MJ, Skinner EA. 10 The Development of Coping: Implications for Psychopathology and Resilience. In book: *Developmental Psychopathology*. 2016; DOI:10.1002/9781119125556.devpsy410
126. Wijndaele K, Matton L, Duvigneaud N, Lefevre J, De Bourdeaudhuij I, Duquet W, et al. Association between leisure time physical activity and stress, social support and coping: a cluster-analytical approach. *Psychology of Sport and Exercise*. 2007; 8: 425–440.
127. Torkzadeh F, Danesh M, Mirbagher L, Daghighzadeh H, Emami MH. Relations between Coping Skills, Symptom Severity, Psychological Symptoms, and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Int J Prev Med*. 2019; 10: 72.
128. Costa-Pinto FA, Palermo-Neto J. Neuroimmune interactions in stress. *Neuroimmunomodulation*. 2010; 17 (3): 196–199.
129. Besedovsky HO, del Rey A, Klusman I, Furukawa H, Monge Arditi G, Kabiersch A. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1991; 40: 613–618.
130. Lipov E, Gluncic V, Lukić IK, Candido K. How does stellate ganglion block alleviate immunologically-linked disorders? *Med Hypotheses*. 2020; 144: 110000.
131. Sakami S , Maeda M, Maruoka T, Nakata A, Komaki G, Kawamura N. Positive coping up- and down-regulates in vitro cytokine productions from T cells dependent on stress levels. *Psychother Psychosom*. 2004; 73 (4): 243–251.
132. Perez-Tejada J, Garmendia L, Labaka A, Vegas O, Gómez-Lazaro E, Arregi A. Active and Passive Coping Strategies: Comparing Psychological Distress, Cortisol, and Proinflammatory Cytokine Levels in Breast Cancer Survivors. *Clin J Oncol Nurs*. 2019; 23 (6): 583–590.
133. Alen NV, Deer LK, Hostinar CE. Autonomic nervous system activity predicts increasing serum cytokines in children. *Psychoneuroendocrinology*. 2020; 119: 104745.
134. Khandaker G.M, Pearson RM, Zammit, S, Lewis G, Jones PB, Lassmann H, et al. Novel insights into the mechanisms underlying depression- associated experimental autoimmune encephalomyelitis. *Transl. Psychiatry*. 2018; 32: 223–244.
135. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF., Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat. Rev. Neurol*. 2014; 10: 507–517.
136. Katarina V, Gordana T, Svetlana MD, Milica B. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2020; 120 (4): 853–861.
137. Pravatà E, Rocca MA, Valsasina P, Riccitelli GC, Gobbi C, Comi G, et al. Gray matter atrophy, cognitive impairment, and depression in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. J*. 2017; 23: 1864–1874.

138. Di Filippo M, Portaccio E, Mancini A, Calabresi P. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018; 19: 599–609.
139. Bruno A, Dolcetti E, Rizzo FR, et al. Inflammation-Associated Synaptic Alterations as Shared Threads in Depression and Multiple Sclerosis. *Front Cell Neurosci.* 2020; 14: 169.
140. Rosso P, Iannitelli A, Pacitti F, et al. Vagus nerve stimulation and Neurotrophins: a biological psychiatric perspective. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 113: 338–353.
141. Syngle A, Verma I, Krishan P. Interleukin-6 blockade improves autonomic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port.* 2015; 40 (1): 85–88.
142. Leal A, Carvalho M, Rocha I, Mota-Filipe H. Inflammation and Autonomic Function. *IntechOpen.* 2018; DOI: 10.5772/intechopen.79280.

Биографија аутора

Драган Крстић је рођен 06. 06. 1968. године у Смедеревској Паланци, где је завршио основну и средњу школу. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 1999. године. Специјализацију из Психијатрије је завршио на Војномедицинској Академији, Београд (ВМА) и специјалистички испит је положио 2008. године са оценом - одличан (5). Драган Крстић је од 2020. године, заступник Начелника Клинике за психијатрију ВМА.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу из области Неуронаука уписао је школске 2007/2008. године. Драган Крстић је од 2014. године био Заступник начелника 2. Одељења Клинике за психијатрију ВМА, а од 2018. године, Начелник 2. Одељења Клинике за психијатрију ВМА.

Драган Крстић је објавио два рад у целини у међународном часопису са рецензијом, у коме је први аутор, при чему је један из области докторске дисертације, и више радова у научним часописима у којима је коаутор:

1. **Krstić D**, Stojanović Z, Kolundžija K, Stojković M, Dinčić E. The influence of personality traits and coping strategies on the quality of life of patients with relapsing-remitting type of multiple sclerosis. *Vojnosanitetski pregled*. 2019; DOI: 10.2298/VSP190502132K.
2. Jokovic DB, **Krstic D**, Stojanovic Z, Spiric Z. Experience of the Air Medical Evacuation Team of Serbian Armed Forces in the United Nations Mission in the Democratic Republic of Congo – Deployment stress and psychological adaptation. *Vojnosanit Pregl*. 2016; 73 (2): 188–191.
3. Samardzic R, Zivic B, **Krstic D**, Jokovic D, Dolic M, Stojanovic Z, Eror A, Đokic M, Milojevic S, Mandic-Gajic G. Reevaluating disability assessment in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Vojnosanit Pregl*. 2016; 73 (10): 945–949.
4. **Krstic D**, Antonijevic J, Zeljko Spiric Z. Atypical case of Wilson's disease with psychotic onset, low 24 hour urine copper and the absence of Kayser-Fleischer rings. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(12): 1155–1158.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Драган Крстић,

изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Утицај психосоцијалних карактеристика на аутономну и имунску дисфункцију код особа са мултиплом скелрозом“,

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 24.09.2020. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Драган Крстић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Утицај психосоцијалних карактеристика на аутономну и имунску дисфункцију код особа са мултиплом склерозом“,

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од Creative Commons лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих Creative Commons лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 24.09.2020 године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>