



ISSN 1998-4235 (Print), ISSN 2522-1183 (Online)

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ  
Bogomolets National Medical University

# Український неврологічний журнал

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання

**Ukrainian neurological journal**

Peer-Reviewed Scientific and Practical Specialized Journal

Нейропатичний біль  
при мінно-вибухових травмах

Біоелектрична активність  
головного мозку  
у хворих з виразковою хворобою

Ультразвуковий скринінг  
у діагностиці хвороби дрібних судин



[www.ukrneuroj.com.ua](http://www.ukrneuroj.com.ua)

[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

№ 1—4 // 2023

**ВІТ-А-ПОЛ**  
ВИДАВНИЧА ГРУПА

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ  
Bogomolets National Medical University

# Український неврологічний журнал

№ 1—4 (66—69)  
2023

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання  
Peer-Reviewed Scientific and Practical Specialized journal

Ukrainian neurological journal  
Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року  
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук. Категорія «Б»  
Наказ МОН України від 17.03.2020 № 409

Журнал зареєстровано в міжнародних  
наукометричних системах та спеціалізованих каталогах  
Index Copernicus, Google Scholar, Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory,  
Journal Factor, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,  
«Україніка наукова» Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського  
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Київ  
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
2023

# Український Неврологічний Журнал

Головний редактор

В. С. МЕЛЬНИК

Голова редакційної ради

Л. І. СОКОЛОВА

## Редакційна рада

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

## Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

О. М. Дзюба (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

V. Caso (Італія)

І. М. Карабань (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

В. В. Кузнєцов (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

## Засновники

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця

Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ

імені О. О. Богомольця, Київ

Протокол № 3 від 26.10.2023 р.

## Видавець

Товариство з обмеженою  
відповідальністю «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 4757 від 5.08.2014 р.

## Дизайн та верстка

А. В. Корженівська

## Відповідальний секретар

О. М. Берник

## Літературний редактор

О. Г. Молдованова

## Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова,

19а, оф. 3

## Телефони редакції

(44) 298-00-60, 298-00-61

E-mail: vitapol3@gmail.com

## Друк

ТОВ «ПРО ФОРМАТ»

02166, Київ, вул. Кубанської України,

45-Б, оф. 16 (код ЄДРПОУ 41438677)

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5942 від 11.01.2018 р.

Ум. друк. арк. 9,53

Замовлення № 1-423N

Наклад — 500 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір офсетний, безкислотний ☺

Друк офсетний

Підписано до друку 10.11.2023 р.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Передрук опублікованих статей можливий на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 ☺ ⓘ ☹

Знаком ☐ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком ⓘ друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

## ОГЛЯДИ

- 5 Дисфункція системи гемостазу в пацієнтів із розсіяним склерозом та коронавірусною інфекцією**  
В.С. МЕЛЬНИК, С.М. ШОЛОМОН  
*Dysfunction of the hemostasis system in patients with multiple sclerosis and coronavirus infection*  
V.S. MELNYK, S.M. SHOLOMON
- 10 Аналіз впливу воєнних подій на мозкові інсульти та чинники ризику їхнього розвитку (огляд літератури)**  
С.-М.С. ОКУНЄВА, М.М. ПРОКОПІВ  
*Analysis of the impact of war events on stroke and the risk factors of their development (review)*  
S.-M.S. OKUNIEVA, M.M. PROKOPIV
- 17 Зміни в системі фібринолізу та цитокиновому профілі плазми крові після перенесеного COVID-19 у хворих із хронічною ішемією мозку**  
В.С. МЕЛЬНИК, М.О. МИХАЙЛИЧЕНКО  
*Alterations in the fibrinolysis system and plasma cytokine profile following COVID-19 in patients with chronic cerebral ischemia*  
V.S. MELNYK, M.O. MYKHAILICHENKO
- 22 Рідкісні неспадкові причини розвитку гострого порушення мозкового кровообігу**  
О.О. КОПЧАК, Т.А. ОДІНЦОВА  
*Rare non-heritable causes of acute cerebrovascular disorders*  
O.O. KOPCHAK, T.A. ODINTSOVA
- 28 Когнітивні та емоційно-афективні розлади в учасників бойових дій із черепно-мозковою травмою (огляд літератури)**  
Я.Г. САМІНІН, Л.І. СОКОЛОВА  
*Cognitive and emotional-affective disorders in participants of combat actions with traumatic brain injury (Review)*  
Ya.G. SAMININ, L.I. SOKOLOVA
- 45 Перспективи застосування генної терапії та нанотехнологій для лікування нейродегенеративних захворювань**  
Є.В. РУДЕНКО, С.М. ШОЛОМОН  
*Prospects of using gene therapy and nanotechnologies for the treatment of neurodegenerative diseases*  
Ye.V. RUDENKO, S.M. SHOLOMON

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 56 Нейропатичний компонент болю

у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями

Ю.Л. КУЧИН, Д.О. ГОВСЄЄВ, Р.В. ГИБАЛО, Г.І. ПОСТЕРНАК

*Neuropathic component of pain in patients with mine blast wounds**Iu.L. KUCHYN, D.O. GOVSIEIEV, R.V. GYBALO, H.I. POSTERNAK*

## 60 Роль ультразвукового скринінгу

у діагностиці хвороби дрібних судин

Д.М. ХРАМЦОВ, М.С. ВІКАРЕНКО

*The role of ultrasound screening**in the diagnosis of small vessel disease**D.M. KHRAMTSOV, M.S. VIKARENKO*

## 64 Значення контролю артеріального тиску

у пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом у гострий період

І.С. ЗОЗУЛЯ, А.О. ВОЛОСОВЕЦЬ, А.І. ЗОЗУЛЯ

*The importance of blood pressure control**in patients with ischaemic stroke in the acute period**I.S. ZOZULYA, A.O. VOLOSOVETS, A.I. ZOZULYA*68 Показники біоелектричної активності головного мозку при виразці дванадцятипалої кишки в стадії загострення за наявності та відсутності у пацієнтів *Helicobacter pylori*

О.В. ТКАЧЕНКО, О.В. ДЕМИДАС

*Indicators of bioelectrical activity of the brain in duodenal ulcer**in the acute stage depending on the presence**of Helicobacter pylori in patients**O.V. TKACHENKO, O.V. DEMYDAS*72 Дослідження асоціацій між поліморфізмом -108С/Т гена *PON1*

та клінічними синдромами, нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування церебральних судин та когнітивною дисфункцією у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Х.В. ДУВЕ, С.І. ШКРОБОТ

*Study of associations between the -108C/T Polymorphism of the PON1 gene**and clinical syndromes, neuroimaging changes indicated**by transcranial doppler sonography of cerebral vessels, and cognitive**dysfunction in patients with chronic alcohol-induced encephalopathy**K.V. DUVE, S.I. SHKROBOT*

## ДО УВАГИ АВТОРІВ

## 81 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



В.С. МЕЛЬНИК, С.М. ШОЛОМОН

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Дисфункція системи гемостазу в пацієнтів із розсіяним склерозом та коронавірусною інфекцією

Розсіяний склероз — хронічне демієлінізуювальне захворювання центральної нервової системи, яке супроводжується порушенням гематоенцефалічного бар'єра, розвитком нейрозапалення, демієлінізації та нейродегенерації. Пандемія коронавірусної інфекції може маніфестувати симптомами ураження нервової системи та спричинити підсилення наявної неврологічної патології. Вірус SARS-CoV-2 призводить до порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра за рахунок масивного вивільнення цитокінів і протеаз, активації мікроглії та олігодендроцитів, які запускають процеси нейрозапалення та нейродегенерації. В експериментальних дослідженнях продемонстровано, що коронавіруси можуть спричинити демієлінізацію та розвиток загострення розсіяного склерозу у хворих жінок. Дисфункція церебрального ендотелію й активація тромбоцитів відіграють важливу роль як у патофізіології розсіяного склерозу, так і при коронавірусній інфекції, пов'язуючи розлади системи первинного гемостазу з нейрозапаленням. Установлено тісний зв'язок між коагуляцією, запаленням та імунними реакціями, які відбуваються в судинному руслі. Є гіпотеза, що активація коагуляції на нейросудинному рівні може спричинити виникнення та підтримувати запальні реакції, характерні для патогенезу розсіяного склерозу, що реалізується внаслідок проникнення фібриногену крізь ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр та накопичення його в ділянках аксонального пошкодження, що призводить до небажаної активації мікроглії та макрофагів та підсилює нейрозапалення. Дисфункція системи гемостазу у хворих на розсіяний склероз та коронавірусну хворобу-2019 може спричинити погіршення перебігу, погіршення неврологічного статусу й незадовільні наслідки лікування обох захворювань.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, COVID-19, гемостаз, фібриноліз.

Розсіяний склероз — це хронічне автоімунне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що прогресує та призводить до втрати працездатності та інвалідизації пацієнтів. Незважаючи на добре відомі ознаки клінічної картини й особливості перебігу розсіяного склерозу (РС), діагностика цього захворювання нерідко ускладнена, особливо на ранніх стадіях захворювання, коли немає достовірних клініко-анамнестичних даних про хронічний перебіг хвороби. Водночас саме рання діагностика дає змогу найефективніше допомогти хворому шляхом призначення препаратів, що змінюють перебіг РС [2].

Пандемія коронавірусної інфекції може маніфестувати симптомами ураження нервової системи та спричинити підсилення наявної неврологічної патології [6]. Установлено різні механізми ураження нервової системи при коронавірусній хворобі-2019 (COVID-19): пряме ушкодження вірусом ЦНС, запально-опосередковане, тромботичне та гіпоксичне пошкодження. Нейроінвазія вірусу SARS-CoV-2 підтверджена виявленням вірусу в цереброспінальній рідині у пацієнтів із синдромом Гієна—Барре [3] і зразках головного мозку експериментальних тварин та померлих пацієнтів [37]. Нейроінвазія виникає двома основними шляхами — периневрально, через периферичні нерви та за рахунок гематогенної дисемінації внаслідок порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [33]. Порушення цілісності ГЕБ виникає

Стаття надійшла до редакції 6 вересня 2023 р.

через масивне вивільнення цитокінів і протеаз, що супроводжує імунну відповідь при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 [29, 44]. Цитокіновий шторм (синдром вивільнення цитокінів) при COVID-19 характеризується екстенсивною та субекстенсивною активацією макрофагів, дендритних клітин, В і Т-лімфоцитів та інтенсивним синтезом фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкінів (ІЛ)-1 $\beta$ , 6, 12, 18, 33, інтерферонів І та  $\gamma$ , цитокінів (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 і CXCL10) [32]. Вивільнені цитокіни проникають у ЦНС, активують мікроглію та олігодендроцити, які разом з медіаторами запалення (ІЛ-8, ІЛ-17, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор), CCL2) і ферментами запускають процеси нейродегенерації [17], підсилення яких спричиняють В-лімфоцити, мітохондріальна дисфункція, окисний стрес і активація запалення [11].

Найпоширенішими патологічними змінами з боку нервової системи при COVID-19 є мікрогліальна активація, лімфоїдне запалення з домінуванням імунорегуляторних Т-лімфоцитів (TCD8<sup>+</sup>), астрогліоз, втрата мієліну, гіпоксично-ішемічні зміни, інфаркти мозку та крововиливи з мікротромбозами [30].

В експериментальних дослідженнях продемонстровано, що коронавіруси можуть спричинити демієлінізацію на тваринних моделях [5] і, принаймні в деяких випадках, спровокувати розвиток загострення РС у хворих жінок [12]. Відомо, що більшість пацієнтів із РС уникають серйозних наслідків COVID-19, таких як госпіталізація, дихальна недостатність або смерть. Однак у них можуть мати місце тривалі наслідки інфекції. Проспективне когортне дослідження реєстру РС Великої Британії виявило, що близько 30 і 12 % хворих на РС мають тривалі симптоми COVID-19, які спостерігаються впродовж 4 та 12 тиж відповідно, тоді як у популяції ці показники становили 13 та 2 % [14]. Для визначення ризику розвитку постковідного синдрому у хворих на РС слід провести порівняння не лише із загальною популяцією, а і з групою хворих на РС, які не хворіли на COVID-19. Також показано, що форми РС, що прогресують, є несприятливим чинником при COVID-19 [31]. В інших дослідженнях встановлено, що у пацієнтів із РС частіше спостерігається тривалий період гострих симптомів COVID-19, вони схильніші до тривалого перебігу захворювання та частіше потребують госпіталізації [4, 14].

Відомо, що розвиток запалення судинної стінки, опосередкований наслідками дисфункції церебрального ендотелію й активацією тромбоцитів, є центральною ранньою подією як у патофізіології РС, так і при коронавірусній інфекції, пов'язуючи розлади в системі первинного гемостазу з нейрозапаленням за рахунок ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, які можуть безпосередньо брати участь у коагуляції в легеневій судинній системі шляхом зменшення адгезивних з'єднань в ендотеліальних клітинах.

Підвищена проникність ГЕБ (ключова подія в патогенезі РС), призводить до проникнення в ЦНС компонентів крові, зокрема всіх чинників гемостазу [24, 48]. У вогнищах демієлінізації виявлено наявність відкладень фібрину за різних типів перебігу РС [43].

Для кращого розуміння ролі компонентів системи гемостазу в патогенезі РС слід розглянути основні фізіологічні аспекти роботи системи гемостазу. Забезпечення коагуляційного гемостазу реалізується у складному ланцюзі паралельних реакцій на клітинній поверхні. Для спрощення сприйняття ці реакції представляють у вигляді Y-подібної моделі, запропонованої в 1960 р. [8, 21]. Ця модель відображує два різних шляхи — «зовнішній» та «внутрішній», які поєднуються в один «спільний» процес. Взаємодія неактивних прокоагулянтних медіаторів запускає послідовний каскад протеолітичних подій, які спричиняють їхню активацію та утворення фібрину й кров'яного згустку. «Зовнішній» шлях так названий тому, що він потребує зовнішніх активаційних чинників, тоді як «внутрішній» судинний шлях реалізується з участю чинників, наявних у кров'яному руслі. У реальному процесі (*in vivo*) ці шляхи не працюють незалежно один від одного. Для формування тромбу тромбоцити та фактори згортання мають взаємодіяти й підтримувати один одного [15, 26]. Тканинний фактор (ТФ), головний тригер процесу, відповідальний за початкову активацію гемостатичного каскаду, прихований на субендотеліальних клітинах доти, доки ушкодження ендотелію судин не спричинить його вивільнення. Потрапивши в просвіт судин, він призводить до активації та агрегації тромбоцитів [25]. Тромбоцити вивільняють додаткові фактори згортання, які активують протеолітичні реакції шляхом вивільнення негативно заряджених фосфоліпідів [13]. Таким чином, фібрин, як кінцевий продукт тромбоутворення, може синтезуватися лише внаслідок складної взаємодії факторів згортання, а для запуску цього каскаду необхідна взаємодія з поверхнею мембран клітини, що містять ТФ. Не зрозуміло, яким чином при РС запускається коагуляційний каскад у ЦНС. Для запуску «зовнішнього» шляху необхідний позасудинний ТФ, відомий також як F III, тромбопластин або CD142. Тканинний фактор експресується на поверхні медіальних і адвентиціальних клітин та відіграє роль пускового механізму при ушкодженні судин для зупинки кровотечі. Однак низькі рівні ТФ у неактивній конфігурації виявляють на ендотеліальних клітинах і клітинах крові (тромбоцитах, лімфоцитах, моноцитах, гранулоцитах, нейтрофілах). Крім того, виявлено, що ТФ циркулює в мікрогранулах. Загальна індукція розчинного ТФ стимулюється під час сепсису у відповідь на бактеріальну інвазію або під час запалення у відповідь на вивільнення цитокінів [48]. Позитивні щодо ТФ позаклітинні везикули, які вивільняються моноцитами, також можуть безпосередньо активувати каскад згортання крові та спричинити



коагуляцію при COVID-19 [50]. З огляду на ці спостереження встановлено тісний зв'язок між коагуляцією, запаленням та імунними реакціями, які відбуваються в судинному руслі. Також відомо, що в головному мозку людини має місце експресія ТФ. Дослідження на мишах показали, що астроцити є основним джерелом ТФ [34]. Руйнування ГЕБ при РС діє на ТФ астроцитів, що може спричинити активацію коагуляційного каскаду, який потребує активованих клітинних мембран для підтримання біохімічних реакцій, що зазвичай забезпечуються тромбоцитами [27]. Припускають, що активація коагуляції на нейросудинному рівні може призвести до виникнення та підтримання запальних реакцій, характерних для патогенезу РС, що реалізується внаслідок проникнення фібриногену крізь ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр та накопичення його в ділянках аксонального пошкодження, що призводить до небажаної активації мікроглії та макрофагів та підсилює нейрозапалення [7, 46]. Інші експериментальні дані підтверджують роль фібриногену в інгібуванні процесів ремієлінізації шляхом зниження диференціації клітин-попередників олігодендроцитів [28, 42].

Паралельно із запуском коагуляційного каскаду відбувається активація системи фібринолізу, яка забезпечує розчинення фібринового згустку за рахунок перетворення плазміногену на активний плазмін завдяки активаторам плазміногену урокіназного (uPA) або тканинного (tPA) типу. Таким чином, основні учасники фібринолізу — це uPA, tPA та плазміноген. Основним джерелом плазміногену є печінка, звідси він виділяється в кровообіг. Компоненти системи фібринолізу, наявні в ЦНС, беруть участь у різноманітних фізіологічних процесах (регуляції цілісності ГЕБ, активації мікроглії, регенерації аксонів) [23]. Основним джерелом tPA є ендотеліальні клітини мікросудин (діаметром > 100 мкм), але вважають, що практично всі види клітин ЦНС можуть бути потенційним джерелом tPA. Обговорюється можливість мікроглії продукувати tPA [20, 39]. Деякі автори повідомили про відсутність мРНК у мікроглії [41], тоді як інші виявили її наявність [10, 16, 35, 40, 45]. У ЦНС tPA міститься в

гіпокампі, гіпоталамусі, мозочку, комісурі великого мозку, амігдалі та спинному мозку [36]. Урокіназний активатор плазміногену в невеликій кількості представлений у здоровому мозку, переважно в астроцитах і деяких популяціях нейронів [9, 19, 22].

Активність tPA в просвіті судин контролюється переважно сериновими інгібіторними білками, ймовірно, ключову роль відіграє інгібітор активатора плазміногену першого типу (PAI-1) [24]. Баланс між tPA та PAI-1 регулює активність системи фібринолізу в судинному руслі. Комплекс tPA/PAI-1 видаляється з кровообігу печінкою за допомогою специфічних рецепторів (LRP-1) [47]. Через цю ефективну систему очищення tPA має короткий термін напівжиття в кровотоку (3—5 хв у здорових осіб) [38]. З огляду на те, що в судинному ендотелії головного мозку tPA міститься переважно в мікросудинах, припускають, що при розвитку місцевого тромбозу ендотеліальні клітини виділяють tPA для збереження прохідності мікросудин [49].

В експериментальному дослідженні на мишиній моделі РС (введенням специфічних пептидів мієліну або гомогенатів спинного мозку спричинили автоімунну реакцію на компоненти мієліну) показано, що tPA виконує подвійну функцію. У мишей із відсутнім tPA зафіксували затримку початку патології, але їхні симптоми були тяжчими, а відновлення суттєво меншим. Зроблено висновок, що tPA може негативно впливати під час загострення РС, однак він може бути необхідним для кращого відновлення втрачених функцій. Дисбаланс у системі гемостазу при РС, ймовірно, підтримується запальними та імунними реакціями [18], які можуть підсилюватись у разі інфікування пацієнта вірусом SARS-CoV-2 на тлі безпосереднього та/або імуноопосередкованого ушкодження коронавірусом нервової тканини [1].

## Висновки

Дисфункція системи гемостазу у хворих на розсіяний склероз та COVID-19 може призводити до погіршення перебігу, поглиблення неврологічного статусу та незадовільних наслідків лікування обох захворювань.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та дизайн — В. М., С. Ш.; літературний пошук та набір матеріалу — С. Ш.; написання тексту — В. М., С. Ш.; редагування — В. М.*

## Література

1. Голубовська ОА, Шкруба АВ, Безродна ОВ та ін. За ред. ОА Голубовської. Коронавірусна хвороба 2019. Київ: Професійне видання. Україна; 2023. 300 с.
2. Соколова ЛІ. Сучасні критерії діагностики розсіяного склерозу в практичній неврології. Український вісник психоневрології. 2017;25(1): 106-7.
3. Araújo NM, Ferreira LC, Dantas DP, et al. First report of SARS-CoV-2. Detection in cerebrospinal fluid in a child with Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(7):e.274-e276. doi: 10.1097/INF.0000000000003146.
4. Baranova A, Cao H, Teng S, Su K-P, Zhang F. Shared genetics and causal associations between COVID-19 and multiple sclerosis. *J Med Virol.* 2022:e28431. doi: 10.1002/jmv.28431.
5. Brison E, Jacomy H, Desforgues M, Talbot PJ. Glutamate excitotoxicity is involved in the induction of paralysis in mice after infection by a human coronavirus with a single point mutation in its spike protein. *J Virol.* 2011;85(23):12464-73. doi: 10.1128/JVI.05576-11.
6. Collantes MV, Espiritu AI, Sy MC, Anlacan VM, Jamora RDG. Neurological manifestations in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2020;1-11. doi: 10.1017/cjn.2020.146.
7. Davalos D, Ryu JK, Merlini M, et al. Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axo-



- nal damage in neuroinflammation. *Nat Commun.* 2012;3:1227. doi: 10.1038/ncomms2230.
8. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964;145(3638):1310-2. doi: 10.1126/science.145.3638.1310.
  9. Dent MA, Sumi Y, Morris RJ, Seeley PJ. Urokinase-type plasminogen activator expression by neurons and oligodendrocytes during process outgrowth in developing rat brain. *Eur J Neurosci.* 1993;5(6):633-47. doi: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00529.x.
  10. Dietzmann K, von Bossanyi P, Krause D, Wittig H, Mawrin C, Kirches E. Expression of the plasminogen activator system and the inhibitors PAI-1 and PAI-2 in posttraumatic lesions of the CNS and brain injuries following dramatic circulatory arrests: an immunohistochemical study. *Pathol Res Pract.* 2000;196(1):15-21. doi: 10.1016/S0344-0338(00)80017-5.
  11. Fernandes de Souza WD, Fonseca DMD, Sartori A. COVID-19 and multiple sclerosis: a complex relationship possibly aggravated by low vitamin D levels. *Cells.* 2023;12:684. doi: 10.3390/cells12050684.
  12. Florea A, Sirbu C, Ghinescu M, et al. SARS-CoV-2, multiple sclerosis, and focal deficit in a postpartum woman: a case report. *Exp Ther Med.* 2021;21(1):92. doi: 10.3892/etm.2020.9524.
  13. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med.* 1992;326(12):800-6. doi: 10.1056/NEJM199203193261205.
  14. Garjani A, Middleton RM, Nicholas R, Evangelou N. Recovery from COVID-19 in multiple sclerosis: a prospective and longitudinal cohort study of the United Kingdom multiple sclerosis register. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Nov 30;9(1):e1118. doi: 10.1212/NXI.0000000000001118.
  15. Jesty J, Beltrami E. Positive feedbacks of coagulation: their role in threshold regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2463-9. doi: 10.1161/01.ATV.0000187463.91403.b2
  16. Joo SH, Kwon KJ, Kim JW, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue plasminogen activator activity by alphasynuclein in rat primary glial cells. *Neurosci Lett.* 2010;469(3):352-6. doi: 10.1016/j.neulet.2009.12.026.
  17. Karpus WJ. Cytokines and chemokines in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2020;204(2):316-26. doi: 10.4049/jimmunol.1900914.
  18. Koudriavtseva T. Thrombotic processes in multiple sclerosis as manifestation of innate immune activation. *Front Neurol.* 2014;5:119. doi: 10.3389/fneur.2014.00119.
  19. Lahtinen L, Lukasiuk K, Pitkänen A. Increased expression and activity of urokinase-type plasminogen activator during epileptogenesis. *Eur J Neurosci.* 2006;24(7):1935-45. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05062.x.
  20. Ludwig R, Feindt J, Lucius R, Petersen A, Mentlein R. Metabolism of neuropeptide Y and calcitonin gene-related peptide by cultivated neurons and glial cells. *Brain Res Mol Brain Res.* 1996;37(1-2):181-91. doi: 10.1016/0169-328x(95)00312-g.
  21. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature.* 1964;202(2):498-9. doi: 10.1038/202498a0.
  22. Masos T, Miskin R. Localization of urokinase-type plasminogen activator mRNA in the adult mouse brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1996;35(1-2):139-48. doi: 10.1016/0169-328x(95)00199-3.
  23. Mehra A, Ali C, Parcq J, Vivien D, Docagne F. The plasminogen activation system in neuroinflammation. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(3):395-402. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.011.
  24. Miranda E, Römisch K, Lomas DA. Mutants of neuroserpin that cause dementia accumulate as polymers within the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 2004;279(27):28283-91. doi: 10.1074/jbc.M313166200.
  25. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7(4):459-64. doi: 10.1097/00001721-199606000-00005.
  26. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):41-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000193624.28251.83.
  27. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res.* 2014;45(8):687-97. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.11.013.
  28. Petersen MA, Ryu JK, Chang KJ, et al. Fibrinogen activates BMP signaling in oligodendrocyte progenitor cells and inhibits remyelination after vascular damage. *Neuron.* 2017;96(5):1003-12. doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.008.
  29. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology.* 2020;296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
  30. Priori A. (ed.) *Neurology of COVID-19.* Milano University Press: Milan, Italy; 2021. doi: 10.54103/milanoup.57.
  31. Prosperini L, Tortorella C, Haggiag S, Galgani S, Gasperini C. Determinants of COVID-19-related lethality in multiple sclerosis: a meta-regression of observational studies. *J Neurol.* 2022;269(5):2275-85. doi: 10.1007/s00415-021-10951-6.
  32. Ramatillah DL, Gan SH, Pratiwi I, et al. Impact of cytokine storm on severity of COVID-19 disease in a private hospital in West Jakarta prior to vaccination. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262438. doi: 10.1371/journal.pone.0262438.
  33. Reza-Zaldivar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, et al. Infection mechanism of SARS-CoV-2 and its implication on the nervous system. *Front Immunol.* 2021;29:621735. doi: 10.3389/fimmu.2020.621735.
  34. Robinson AP, Harp CT, Noronha A, Miller SD. The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS: utility for understanding disease pathophysiology and treatment. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:173-89. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00008-X.
  35. Rogove AD, Siao C, Keyt B, Strickland S, Tsirka SE. Activation of microglia reveals a non-proteolytic cytokine function for tissue plasminogen activator in the central nervous system. *J Cell Sci.* 1999;112 (Pt 22):4007-16. doi: 10.1242/jcs.112.22.4007.
  36. Siao CJ, Fernandez SR, Tsirka S. Cell type-specific roles for tissue plasminogen activator released by neurons or microglia after excitotoxic injury. *J Neurosci.* 2003;23(8):3234-42. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-08-03234.2003.
  37. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135. doi: 10.1084/jem.20202135.
  38. Tanswell P, Seifried E, Stang E, Krause J. Pharmacokinetics and hepatic catabolism of tissue-type plasminogen activator. *Arzneimittel-forschung.* 1991;41(12):1310-9.
  39. Teesalu T, Kulla A, Simisker A, et al. Tissue plasminogen activator and neuroserpin are widely expressed in the human central nervous system. *Thromb. Haemost.* 2004;358-68. doi: 10.1160/TH02-12-0310.
  40. Trinkle-Mulcahy L, Ajuh P, Prescott A, et al. Nuclear organisation of NIPP1, a regulatory subunit of protein phosphatase 1 that associates with pre-mRNA splicing factors. *Cell Sci. J.* 1999;112 (Pt 2):4007. <https://doi.org/10.1242/jcs.112.2.157>.
  41. Tsirka SE, Rogove AD, Bugge TH, Degen JL, Strickland S. An extracellular proteolytic cascade promotes neuronal degeneration in the mouse hippocampus. *J Neurosci.* 1997;17(2):543-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-02-00543.1997.
  42. Vincent VA, Löwik CW, Verheijen JH, de Bart AC, Tilders FJ, Van Dam AM. Role of astrocyte-derived tissue-type plasminogen activator in the regulation of endotoxin-stimulated nitric oxide production by microglial cells. *Glia.* 1998;22:130-7. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9537833>).
  43. Vos CM, Geurts JJ, Montagne L, et al. Blood-brain barrier alterations in both focal and diffuse abnormalities on postmortem MRI in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2005;20(3):953-60. doi: 10.1016/j.nbd.2005.06.012.
  44. Wang H, Tang X, Fan H, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19. *Aging (Albany, NY).* 2020;12(11):10022-34. doi: 10.18632/aging.103335.
  45. Wang W-Y, Xu G-Z, Tian J, Sprecher AJ. Inhibitory effect on LPS-induced retinal microglial activation of downregulation of t-PA expression by siRNA interference. *Curr Eye Res.* 2009;34(6):476-84. doi: 10.1080/02713680902916108.
  46. Yates RL, Esiri MM, Palace J, et al. Fibrin(ogen) and neurodegeneration in the progressive multiple sclerosis cortex. *Ann Neurol.* 2017;82(2):259-70. doi: 10.1002/ana.24997.
  47. Yepes M, Sandkvist M, Moore EG, Bugge TH, Strickland DK, Lawrence DA. Tissue-type plasminogen activator induces opening of the blood-brain barrier via the LDL receptor-related protein. *J Clin Invest.* 2003;112:1533-40. doi: 10.1172/JCI200319212.
  48. Ziliotto N, Bernardi F, Jakimovski D, Zivadinov R. Coagulation pathways in neurological diseases: multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2019 Apr 24;10:409. doi: 10.3389/fneur.2019.00409.
  49. Zlokovic BV. Cerebrovascular permeability to peptides: manipulations of transport systems at the blood-brain barrier. *Pharm Res.* 1995 Oct;12(10):1395-406. doi: 10.1023/a:1016254514167.
  50. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz S, et al. Autoantibodies Stabilize Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2021;6(15):e150111. doi: 10.1172/jci.insight.150111.

V.S. MELNYK, S.M. SHOLOMON  
Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Dysfunction of the hemostasis system in patients with multiple sclerosis and coronavirus infection

Multiple sclerosis is a chronic demyelinating disease of the central nervous system, accompanied by a disruption of the blood-brain barrier, the development of neuroinflammation, demyelination, and neurodegeneration. The coronavirus infection pandemic can manifest symptoms affecting the nervous system and exacerbate existing neurological pathology. The SARS-CoV-2 virus disrupts the integrity of the blood-brain barrier through the massive release of cytokines and proteases, activating microglia and oligodendrocytes, which initiate neuroinflammatory and neurodegenerative processes. Experimental studies have demonstrated that coronaviruses can lead to demyelination and provoke exacerbations of multiple sclerosis in affected women. Dysfunction of cerebral endothelium and platelet activation plays a crucial role both in the pathophysiology of multiple sclerosis and coronavirus infection, linking disorders of the primary hemostasis system with neuroinflammation. A close connection has been established between coagulation, inflammation, and immune reactions that occur within the vascular system. There is a hypothesis that coagulation activation at the neurovascular level may contribute to the emergence and maintenance of inflammatory reactions characteristic of multiple sclerosis pathogenesis. This occurs as a result of fibrinogen penetration through the compromised blood-brain barrier, which correlates with areas of axonal damage and results in the unwanted activation of microglia and macrophages, intensifying neuroinflammation. Dysfunction of the hemostasis system in patients with multiple sclerosis and COVID-19 can lead to a worsening of the disease course, deterioration of neurological status, and unsatisfactory treatment outcomes.

**Keywords:** multiple sclerosis, COVID-19, hemostasis, fibrinolysis.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Мельник ВС, Шоломон СМ. Дисфункція системи гемостазу в пацієнтів із розсіяним склерозом та коронавірусною інфекцією. Український неврологічний журнал. 2023;1-4:5-9. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-5.

Melnyk VS, Sholomon SM. (Dysfunction of the hemostasis system in patients with multiple sclerosis and coronavirus infection). Ukrainian Neurological Journal. 2023;1-4:5-9. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-5>. Ukrainian.

С.-М.С. ОКУНЕВА<sup>1</sup>, М.М. ПРОКОПІВ<sup>2</sup><sup>1</sup>КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»<sup>2</sup>Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Аналіз впливу воєнних подій на мозкові інсульти та чинники ризику їхнього розвитку (огляд літератури)

Мозкові інсульти посідають четверте місце в загальному тягарі хвороб у світі. Поширеність інсульту набагато вища у місцях проведення бойових дій. Результати сучасних досліджень свідчать, що особи, які мешкають у таких зонах, мають вищий ризик серцево-судинних захворювань та інсульту навіть через роки після їхнього закінчення.

Проведено аналіз наукових джерел щодо поширеності, смертності, чинників ризику та перебігу мозкових інсультів у світі під час воєнних подій. Використано бібліосемантичний і аналітичний методи дослідження. Показано, що інсульти головного мозку залишаються актуальною світовою медико-соціальною проблемою. Воєнні події в багатьох країнах призводять до збільшення рівня захворюваності та смертності від інсультів, частоти як уже відомих медичних і немедичних чинників ризику інсульту, так і нових значущих причин його виникнення. Зокрема артеріальна гіпертензія воєнного часу, як варіант стрес-індукованої артеріальної гіпертензії, набула особливого значення. Ключовим етіологічним чинником її є стрес, який запускає низку патогенетичних механізмів розвитку і прогресування захворювань. Її часто асоціюють із посттравматичними стресовими розладами не лише у військових, а і у цивільного населення. Під час війни також спостерігається значне збільшення споживання алкоголю та тютюну. Додатково до основних чинників ризику такі тригери інсульту, як гнів, вживання наркотиків, тривалий робочий день, депресія, психосоціальний стрес і розлади сну, прискорюють розвиток і прогресування захворювання. Навіть через роки після закінчення війни особи, які її пережили, мають вищий ризик ішемічної хвороби, кардіопатій, інсульту, цукрового діабету, що потребує особливої уваги фахівців, які працюють у сфері охорони здоров'я під час і після воєнних конфліктів.

Перспективним для України є вивчення й прогнозування основних тенденцій захворюваності та смертності від мозкових інсультів під час воєнного стану з аналізом чинників ризику виникнення захворювання та їхнього впливу на його наслідки.

**Ключові слова:** мозкові інсульти, захворюваність, смертність, чинники ризику, військові події.

**М**озкові інсульти є проблемою охорони здоров'я в усьому світі, що пов'язано з високими людськими та соціально-економічними втратами. Серед дорослих це друга за значущістю причина смерті. Мозковий інсульт посідає четверте місце в загальному тягарі хвороб. Аналіз сучасних тенденцій показує, що захворюваність на інсульт і пов'язана з ним смертність зростає [22]. Вартий уваги факт, що показники інвалідності та смертності внаслідок інсульту принаймні в 10 разів вищі в

регіонах з недостатнім медичним обслуговуванням порівняно з розвиненішими країнами. Поширеність і тягар інсульту набагато вищі в південній частині Тихого океану, Східній Європі, Центральній Африці та Північній Азії [16]. Причинами цього вважають насамперед брак первинної медичної допомоги для виявлення пацієнтів із груп ризику інсульту та зменшення впливу традиційних чинників ризику. Крім того, відсутність доступу до необхідних препаратів і медичного обладнання, а також відсутність програм подальшого спостереження, реабілітації та вторинної профілактики інсульту означає, що пацієнти при кращому медичному обслуговуванні,

Стаття надійшла до редакції 11 вересня 2023 р.

імовірно, одужали б від інсульту, натомість мають високий рівень смертності та інвалідності [45].

Глобальний тягар хвороб, пов'язаних зі збройними конфліктами, є значним і також найбільше стосується країн із низьким і середнім рівнем доходу, де пошкоджена війною інфраструктура спричиняє економічні та інституційні збитки, що ускладнює медичне обслуговування й безпеку людей, призводить до погіршення громадського здоров'я та надлишкової смертності населення [31, 32].

При систематичному аналізі глобального тягара хвороб у 195 країнах світу за період із 2007 до 2017 р. встановлено, що загальна смертність від збройних конфліктів і тероризму зросла на 118,0 % [23]. Під час та після воєнних конфліктів виникає багато соціальних проблем і проблем, пов'язаних зі здоров'ям населення, через руйнування інфраструктури системи охорони здоров'я, відсутність їжі та безпечної води, погані санітарні умови, відсутність медичного обслуговування [38]. Наголошено, що існують ризики недооцінки наслідків війни, якщо дослідження обмежуються постконфліктним періодом та ігнорують широкий спектр впливу, який відрізняється у регіонах та різних сегментах населення. Хвороби осіб, які пережили війну, є викликом для суспільства, як і смерть на війні, та настільки ж важливі для дослідження, з огляду на необхідність постійного лікування й адаптації [62].

J. Dimitrijević та співавт. (2002) проаналізували стан пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу ( $n = 6255$ ) за 10 років у Сараєво (Боснія та Герцеговина) [14]. Окремо досліджували довоєнний, воєнний і післявоєнний періоди. Встановлено, що загальна смертність від інсульту значно зросла під час війни, дещо знизилася після війни, але не досягла довоєнного рівня (48,0, 38,0 та 35,0 % відповідно). Під час війни було більше пацієнтів із внутрішньомозковими крововиливами порівняно з особами з атеротромботичним інфарктом мозку, але після війни кількість останніх збільшилася. У досліджуваних три періоди відмінностей за співвідношенням статей не виявлено. Під час війни незначно збільшилася частка хворих віком 51—60 років, тоді як після війни значно зросла кількість хворих у віковій групі > 70 років. У воєнний період спостерігали значне підвищення частоти артеріальної гіпертензії (АГ) та кардіопатії і меншу частоту цукрового діабету (ЦД). Таку саму тенденцію щодо цих чинників ризику спостерігали після війни. Отримані результати вказують на значний вплив воєнних дій на захворюваність і смертність від цереброваскулярних порушень [14].

H. Nuerga та співавт. (2009) проаналізували структуру смертності в лікарнях після війни в Лібєрії: 56 % смертей серед дорослих припадало на неінфекційні захворювання. Основними причинами смерті були менінгіт (16 %), інсульт (14 %) і серцева недостатність (10 %). Рівень асоційованої смертності становив 48,0, 54,0 та 31,0 % відповідно [29].

Результати сучасних досліджень свідчать, що особи, які мешкають у зоні бойових дій, мають вищий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) та інсульту навіть через роки після їхнього закінчення. У систематичному огляді E. Mahase (2019) виявлено, що воєнні події пов'язані з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту, ЦД, підвищенням тиску й рівня холестерину, а також зі збільшенням споживання алкоголю та тютюну, що потребує особливої уваги фахівців у сфері охорони здоров'я під час і після воєнних конфліктів [39].

Серцево-судинні захворювання і цереброваскулярна патологія є важливими показниками для розуміння того, як війна впливає на процеси старіння та захворюваність осіб [37]. Наявність артеріальної гіпертензії (АГ) в анамнезі навіть у мирний час асоціюється з вищим у 3—4 рази ризиком розвитку інсульту і ССЗ [8].

Вважається, що АГ є причиною більш ніж 50 % випадків смертей, спричинених інсультом або ІХС, які посідають перше та друге місця серед причин передчасної смерті, та збільшення кількості втрачених років життя у світі [47]. Рівень АГ демонструє тенденцію до швидкого збільшення в умовах воєнного стану, що підвищує ризик розвитку цереброваскулярних подій [30]. Зниження артеріального тиску у молодих і літніх осіб на 5—6 мм рт. ст. зменшувало ризик інсульту на 42 % [11].

У воєнний час АГ — це варіант стрес-індукованої АГ, що останніми роками набула особливого соціально-медичного значення. Ключовим етіологічним чинником АГ у цей період є стрес, який запускає низку патогенетичних механізмів розвитку і прогресування захворювань [7]. У дослідженні за участю понад 300 тис. ветеранів військових подій жінки та чоловіки з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) мали втричі більший ризик розвитку АГ, ніж пацієнти без ПТСР [10]. Повідомляється про схожі результати у цивільних осіб: ризик виникнення АГ на 20—60 % вище в пацієнтів із ПТСР порівняно з особами, які не зазнали впливу стресу [35]. N.C. Markoglou та співавт. (2005) вивчили епідеміологічні дані щодо АГ у цивільного населення Косово після війни для визначення особливостей захворювання. Обстежено 830 пацієнтів (з них чоловіків 33,86 %) із різними захворюваннями. Виявлено 254 (30,6 %) хворих на АГ (188 жінок). За міжнародними критеріями класифікації тяжкості АГ більше половини хворих (51,2 %) мали тяжку, 31,5 % — помірну, 17,3 % — легку АГ. Отже, гіпертонічна хвороба у населення Косово в післявоєнний період має особливості, насамперед переважання її тяжких форм [40]. Також численні дослідження підтверджують гіпотезу, що участь у бойових діях та особливо бойове поранення підвищує ризик АГ, що потребує розробки методів первинної профілактики для зниження частоти АГ у цієї когорти пацієнтів [17, 27, 57].



Переддіабет і ЦД — чинники, що у 2—4 рази підвищують ризик інсульту, на 20 % збільшують смертність, а також пов'язані з несприятливим прогнозом і повільнішим відновленням після інсульту [58]. Поширеність переддіабету і ЦД у пацієнтів з інсультом становить від 28 до 45 % [48]. Хворі на ЦД у 2—6 рази частіше мають інсульт, цей ризик збільшується у молодших осіб і пацієнтів з АГ та ускладненнями з боку інших судинних систем. Діабет 2 типу є найпоширенішою формою ЦД у пацієнтів з інсультом, але при ЦД 1 типу спостерігається більший ризик інсульту [21]. Як і АГ, поширеність ЦД зростає з віком, підвищуючи на 60 % ризик інсульту серед літніх осіб [34]. Ішемічні інсульти при ЦД трапляються частіше, ніж геморагічні [54]. Лакунарний або невеликий інсульт судин < 15 мм у діаметрі є найпоширенішим типом інсульту в пацієнтів із ЦД [79].

При ПТСР часто трапляється ЦД, зокрема 2 типу [28]. Метааналіз і систематичний огляд, проведені D. Vancampfort та співавт. (2016), показали, що у 10 % травмованих осіб розвивається ЦД 2 типу. Аналіз підгруп виявив, що ветерани війни мають більшу поширеність ЦД 2 типу (16,3 %) порівняно із загальною популяцією осіб відповідного віку (11,8 %) [59]. Серед військовослужбовців ці показники ще вищі, причому в осіб із ПТСР імовірність діабету є вдвічі вищою, ніж серед військовослужбовців без його наявності. Після поправки на вік, стать, індекс маси тіла, освіту, расову та етнічну приналежність, характеристики військової служби та стан психічного здоров'я лише ПТСР був тісно пов'язаний із ризиком ЦД [157].

Гіперліпідемію реєструють у 35—54 % пацієнтів з інсультом [56, 65]. Численні дослідження свідчать, що близько 60 % пацієнтів з інсультом мають високий рівень ліпідів у крові, зокрема холестерину [2, 18]. Підвищення вмісту холестерину в сироватці крові >7,0 ммоль/л пов'язане з вищим ризиком інсульту [66]. Ризик ішемічного, але не геморагічного інсульту, підвищується зі збільшенням величини співвідношення холестерину ліпопротеїнів низької та високої густини [36], а зниження частоти геморагічного інсульту на 47 % було пов'язано зі збільшенням рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини в сироватці крові на 1 ммоль/л [53].

До механізмів, за допомогою яких дисліпідемія індукує інсульт, належать атеросклероз, тромбоз, ендотеліальна дисфункція, пошкодження гематоенцефалічного бар'єра, зниження церебрального кровотоку й апоптоз нейронів. Крім того, гіперліпідемія підвищує ризик інсульту, спричиняючи АГ, резистентність до інсуліну, ожиріння та ССЗ [42].

Ендотеліальна дисфункція є процесом, який має особливе значення для інсульту. Її виявлено у ветеранів США із ПТСР після коригування на супутні захворювання і лікування [25]. Функціонуючий ендотелій має важливе значення для регуляції кровотоку та тиску, а також для контролю спазму судин [60].

Відомо, що соціально-економічна дискримінація, психосоціальний стрес, життя в умовах неблагополуччя та ризикована поведінка пов'язані з підвищеним ризиком формування неінфекційних захворювань [1, 41]. Постійний психологічний стрес протягом останнього року чи довше був незалежно пов'язаний з ішемічним інсультом. Аналіз за підтипом інсульту показав, що цей зв'язок був характерним для інсультів великих і дрібних судин та криптогенного інсульту, але не для кардіоемболічного інсульту. У цьому дослідженні автори виявили незалежний зв'язок між психологічним стресом та ішемічним інсультом. Новий висновок полягав у тому, що цей зв'язок відрізнявся залежно від підтипу ішемічного інсульту [33].

У ранньому дослідженні воєнних детермінант ССЗ A.M. Sibai та співавт. (1989) установили, що існує зв'язок між впливом як гострих стресових чинників бойових дій, так і хронічних воєнних подій, з якими стикаються цивільні особи в Лівані, зокрема перетин «зелених ліній» між сторонами, що воюють, розглядають як чинник, пов'язаний із хронічним стресом, спричиненим війною, та ІХС серед цивільного населення [55]. Дослідження поширеності цереброваскулярних інцидентів під час і після війни 2003 р. в Іраку виявило значне зростання — кількість випадків інсульту зросла майже вдвічі (з 1,19 на 1000 у 2003 р. до 2,42 на 1000 у 2014 р.) незалежно від статі. Інсульт виникав у представників обох статей переважно у віці понад 45 років. Найбільшим тягарем інсульту є високий рівень смертності, який становить близько 12,7 % у всьому світі. Часто інсульт пов'язаний із тривалою інвалідністю [30].

L.M. Brass та W.F. Page (1996) дослідили когорту ветеранів Другої світової війни (колишні військовополонені та контрольна група). Серед колишніх військовополонених 9,3 % (44 із 475) повідомили про інсульт порівняно з 1,2 % (1 із 81) у контрольній групі. Серед 475 колишніх військовополонених 12,7 % (20 зі 158) із ПТСР мали інсульт порівняно з 7,6 % (24 із 317) осіб без ПТСР. Автори вважають, що бойовий стрес є новим класом чинників ризику інсульту [6]. Дедалі частіше ПТСР визнають незалежним предиктором інсульту, а також пов'язують з опосередкованим впливом на перебіг інсульту через інші чинники ризику [49]. S. Yu та співавт. (2018) дослідили зв'язок між ПТСР і впливом хмари пилу та подальшим розвитком інсульту в 42 527 осіб після терористичного нападу на Всесвітній торговий центр 11 вересня 2001 р. Частота інсульту була більшою серед тих, хто страждав на ПТСР або від інтенсивного впливу пилової хмари, і ще вищою — серед тих, хто пережив і те, й інше. Отже, виявлено, що особи з ПТСР та/або ті, хто зазнав інтенсивного впливу пилу, можуть мати підвищений ризик розвитку інсульту [63]. В іншому дослідженні (2021) установлено, що ПТСР є чинником ризику як для ішемічного, так і для геморагічного інсульту

та пов'язаний із повторними інсультами. Вплив пилу після терористичного нападу на Всесвітній торговий центр 11 вересня 2001 р. є можливим чинником ризику для ішемічного, але не для геморагічного інсульту, і не пов'язаний з повторними інсультами [64]. Серед осіб, які постраждали від Великого землетрусу в Східній Японії 2011 р., через 6 міс після події інсульти спостерігали частіше у тих, хто страждав на ПТСР (17,6 та 14,1 %) Крім того, аналіз виживаності протягом 2 років показав, що хворі на ПТСР мали підвищений ризик бути госпіталізованими через комбінацію інсульту, гострого інфаркту міокарда та серцевої недостатності [46].

У дослідженні, проведеному L. Rosman та співавт. (2019) за участю понад 1 млн осіб молодого та середнього віку, показано, що ПТСР був пов'язаний зі збільшенням частоти ішемічних інсультів (на 36 %) і транзиторних ішемічних атак (на 61 %). Ці висновки залишалися значущими в повністю скоригованій моделі (психіатричні супутні захворювання, спосіб життя та чинники ризику інсульту). Учасниками цього дослідження були молоді особи (в середньому — 30 років) і колишні військові, які навчилися справлятися з травматичним та стресовим досвідом [52]. Однак підвищений ризик інсульту відчувають не лише молоді військовослужбовці, які страждають від ПТСР. У когорті ветеранів (середній вік — 68 років) чоловіки та жінки з ПТСР мали на 45 % більший ризик розвитку ССЗ [4]. Більшість досліджень показали, що не пов'язаними з травматичною подією додатковими чинниками ризику розвитку ПТСР є молодший вік на момент отримання травми, жіноча стать, нижчий соціально-економічний статус, відсутність соціальної підтримки, преморбідні характеристики особистості та тривога або депресивні розлади, що існували раніше, а найвищий ризик спостерігається серед цивільних осіб [3, 12].

Вважається, що проблеми зі сном призводять до розвитку та підтримки травматичного досвіду, осіб із ПТСР часто турбують кошмари, апное під час сну та безсоння [61]. Харчові звички також змінюються у пацієнтів із ПТСР, які схильніші до нездорового харчування (споживання фастфуду, солодких напоїв тощо), а також до розладів харчової поведінки (наприклад, анорексії, булемії або переїдання), що з часом може спричинити несприятливі наслідки для здоров'я [51]. Дослідження M.H. Chen та співавт. (2015) за участю 5217 осіб показало більш ніж триразове збільшення кількості випадків ішемічного інсульту в пацієнтів із ПТСР. Варто уваги, що цей зв'язок виявлено після контролю за іншими основними медичними чинниками ризику (АГ, дисліпідемія та ЦД). Ще один важливий

висновок полягав у тому, що інсульти траплялися у значно молодшому віці і пацієнтів із ПТСР (55,9 та 63,0 роки) [9].

Крім того, вищу частоту АГ (42 і 34 %), ЦД (15,1 та 10,4 %) і збільшення маси тіла ( $(91,3 \pm 16,6)$  і  $(88,2 \pm 14,7)$  кг) частіше спостерігали серед колишніх комбатантів ( $n = 799$ ) порівняно з контрольною групою осіб відповідного віку ( $n = 799$ ). Установлено, що в анамнезі гострий інфаркт міокарда та інсульт траплялися частіше в колишніх комбатантів (3,6 і 2,0 та 1,2 і 1,0 % відповідно). На думку авторів, ветерани війни частіше мають чинники ризику розвитку ССЗ та інсульту [24]. Департамент у справах ветеранів (США) затвердив положення, що ІХС, АГ та інсульт у колишніх військовополонених є захворюваннями, пов'язаними з ув'язненням або інтернуванням як військовополонених [13].

Щодо вивчення впливу чинників ризику мозкових інсультів під час воєнного стану, то у літературних джерелах згадується не лише про «традиційні» причини їхнього виникнення, а і про інші модифіковані чинники, відомі як тригери інсульту, що прискорюють розвиток і прогресування захворювання, — гнів, вагітність, хронічне запалення, інфекцію, мігрень, вживання наркотиків, тривалий робочий день, депресію, психосоціальний стрес і розлади сну [20, 26, 44].

Багато дослідників вивчали зв'язок між умовами життя в дитинстві та здоров'ям у подальшому житті, використовуючи когорти, які зазнали впливу історичних подій, як природний експеримент. У розвинених країнах автори досліджували вплив на здоров'я подій Другої світової війни, зокрема голоду 1940—1945 рр. унаслідок проведення воєнних дій. Повідомлено про більшу захворюваність на рак молочної залози, ЦД 2 типу (на 0,7 %), ССЗ, інсульт і АГ (на 2,6 %) у когортах, які зазнали голоду в дитинстві чи підлітковому віці [19, 43, 50].

## Висновки

Інсульт головного мозку залишається актуальною світовою медико-соціальною проблемою. Аналіз літературних джерел виявив, що воєнні події в багатьох країнах спричиняють збільшення рівня захворюваності на інсульти та смертності від них, частоти як відомих медичних і немедичних чинників ризику інсульту, так і нових значущих причин його виникнення.

Перспективним для України є вивчення та прогнозування основних тенденцій захворюваності та смертності від мозкових інсультів у воєнний час з аналізом чинників ризику виникнення захворювання та їхнього впливу на наслідки.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та дизайн — С.-М.С. О., М. П.; літературний пошук та набір матеріалу — С.-М.С. О.; написання тексту — С.-М.С. О., М. П.; редактування — М. П.*



## Література

- Adhikary D, Barman S, Ranjan R, Stone H. A systematic review of major cardiovascular risk factors: a growing global health concern. *Cureus*. 2022 Oct 10;14(10):e30119. doi: 10.7759/cureus.30119.
- Alkahtani R. Molecular mechanisms underlying some major common risk factors of stroke. *Heliyon*. 2022 Aug 18;8(8):e10218. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10218.
- Auxéméry Y. Posttraumatic stress disorder (PTSD) as a consequence of the interaction between an individual genetic susceptibility, a traumatogenic event and a social context. *Encephale*. 2012 Oct;38(5):373-80. doi: 10.1016/j.encep.2011.12.003.
- Beristianos MH, Yaffe K, Cohen B, Byers AL. PTSD and risk of incident cardiovascular disease in aging veterans. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016 Mar;24(3):192-200. doi: 10.1016/j.jagp.2014.12.003.
- Boyko EJ, Jacobson IG, Smith B, et al. Risk of diabetes in U.S. military service members in relation to combat deployment and mental health. *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1771-7. doi: 10.2337/dc10-0296.
- Brass LM, Page WF. Stroke in former prisoners of war. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1996 Nov-Dec;6(2):72-8. doi: 10.1016/s1052-3057(96)80006-1.
- Bronze L. War, hypertension and post traumatic stress disorder. A personal experience. *Blood Press*. 2022 Dec;31(1):225-7. doi: 10.1080/08037051.2022.2118661.
- Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of hypertension: A review. *JAMA*. 2022 Nov 8;328(18):1849-61. doi: 10.1001/jama.2022.19590.
- Chen MH, Pan TL, Li CT, et al. Risk of stroke among patients with post-traumatic stress disorder: nationwide longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2015 Apr;206(4):302-7. doi: 10.1192/bjp.bp.113.143610.
- Cohen BE, Marmar C, Ren L, Bertenthal D, Seal KH. Association of cardiovascular risk factors with mental health diagnoses in Iraq and Afghanistan war veterans using VA health care. *JAMA*. 2009 Aug 5;302(5):489-92. doi: 10.1001/jama.2009.1084.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990 Apr 7;335(8693):827-38. doi: 10.1016/0140-6736(90)90944-z.
- Daddah D, Glèlè Ahanhanzo Y, Kpozehouen A, Hounkpe Dos Santos B, Ouendo EM, Levêque A. Prevalence and risk factors of post-traumatic stress disorder in survivors of a cohort of road accident victims in benin: results of a 12-month cross-sectional study. *J Multidiscip Healthc*. 2022 Apr 5;15:719-31. doi: 10.2147/JMDH.S358395.
- Department of Veterans Affairs. Presumptions of service connection for diseases associated with service involving detention or internment as a prisoner of war. Affirmation of interim final rule as final rule. *Fed Regist*. 2005 Jun 28;70(123):37040-2.
- Dimitrijević J, Džirilo K, Bratić M, et al. 10-year analysis of cerebrovascular accidents at the Neurology Clinic in Sarajevo (before, during and after the war). *Med Arh*. 2002;56(3):151-3.
- Dimitrijević J, Gavranovic M, Džirilo K, et al. [Cerebrovascular accidents in Sarajevo during the war. *Rev Neurol (Paris)*. 1999 May;155(5):359-64.
- Donkor ES. Stroke in the 21st century: A snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke Res Treat*. 2018 Nov 27;2018:3238165. doi: 10.1155/2018/3238165.
- Egan BM. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens*. 2020 Jul;38(7):1255-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000002414.
- EIAlī A, Doepfner TR, Zechariah A, Hermann DM. Increased blood-brain barrier permeability and brain edema after focal cerebral ischemia induced by hyperlipidemia: role of lipid peroxidation and calpain-1/2, matrix metalloproteinase-2/9, and RhoA over-activation. *Stroke*. 2011 Nov;42(11):3238-44. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615559.
- Elands RJ, Simons CC, Dongen Mv, et al. A systematic literature review and meta-regression analysis on early-life energy restriction and cancer risk in humans. *PLoS One*. 2016 Sep 19;11(9):e0158003. doi: 10.1371/journal.pone.0158003.
- Elkind MS. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. *Curr Opin Neurol*. 2007 Feb;20(1):51-7. doi: 10.1097/WCO.0b013e328012da75.
- Ergul A, Kelly-Cobbs A, Abdalla M, Fagan SC. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012 Jun;12(2):148-58. doi: 10.2174/187153012800493477.
- Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76. doi: 10.1159/000441085.
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736-88. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- Giunta G, Aguiló Iztueta MF, Cutine P, et al. Evaluation of the metabolic profile and prevalence of cardiovascular disease in former combatants of the Malvinas war. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(5):746-51.
- Grenon SM, Owens CD, Alley H, et al. Posttraumatic stress disorder is associated with worse endothelial function among veterans. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 23;5(3):e003010. doi: 10.1161/JAHA.115.003010. PMID: 27009621.
- Guiraud V, Amor MB, Mas JL, Touzé E. Triggers of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2669-77. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597443.
- Howard JT, Stewart IJ, Kolaja CA, et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens*. 2020 Jul;38(7):1293-301. doi: 10.1097/HJH.0000000000002364.
- Huang H, Yan P, Shan Z, et al. Adverse childhood experiences and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2015 Nov;64(11):1408-18. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.019.
- Hueriga H, Vasset B, Prados E. Adult and paediatric mortality patterns in a referral hospital in Liberia 1 year after the end of the war. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009 May;103(5):476-84. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.12.004.
- Hussain AM, Lafta RK. Burden of non-communicable diseases in Iraq after the 2003 war. *Saudi Med J*. 2019 Jan;40(1):72-8. doi: 10.15537/smj.2019.1.23463.
- Jawad M, Vamos EP, Najim M, Roberts B, Millett C. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. *Heart*. 2019 Sep;105(18):1388-94. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314459.
- Johnson SA. The cost of war on public health: an exploratory method for understanding the impact of conflict on public health in Sri Lanka. *PLoS One*. 2017 Jan 12;12(1):e0166674. doi: 10.1371/journal.pone.0166674.
- Jood K, Redfors P, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case-control study. *BMC Med*. 2009 Oct 1;7:53. doi: 10.1186/1741-7015-7-53.
- Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):835-42. doi: 10.1212/01.wnl.0000176058.09848.bb.
- Kibler JL, Joshi K, Ma M. Hypertension in relation to posttraumatic stress disorder and depression in the US National Comorbidity Survey. *Behav Med*. 2009 Winter;34(4):125-32. doi: 10.3200/BMED.34.4.125-132.
- Kloska A, Malinowska M, Gabig-Cimińska M, Jakóbkiewicz-Bancka J. Lipids and lipid mediators associated with the risk and pathology of ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2020 May 20;21(10):3618. doi: 10.3390/ijms21103618.
- Korinek K, Young Y, Teerawichitchainan B, Kim Chuc NT, Kovnick M, Zimmer Z. Is war hard on the heart? Gender, wartime stress and late life cardiovascular conditions in a population of Vietnamese older adults. *Soc Sci Med*. 2020 Nov;265:113380. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113380. Epub 2020 Sep 19.
- Lafta R, Al-Shatari S, Cherewick M, et al. Injuries, death, and disability associated with 11 years of conflict in Baghdad, Iraq: A randomized household cluster survey. *PLoS One*. 2015 Aug 7;10(8):e0131834. doi: 10.1371/journal.pone.0131834.
- Mahase E. Living in a war zone increases heart disease and stroke risk years after conflict ends, study finds. *BMJ*. 2019 May 29;365:12367. doi: 10.1136/bmj.12367.
- Markoglou NC, Hatzitolios AI, Savopoulos CG, Ziakas AG, Koutsopoulos D, Metallidis S. Epidemiologic characteristics of hypertension in the civilians of Kosovo after the war. *Cent Eur J Public Health*. 2005 Jun;13(2):61-5.
- Marmot M, Bell R. Social determinants and non-communicable diseases: time for integrated action. *BMJ*. 2019 Jan 28;364:l251. doi: 10.1136/bmj.l251.

42. Menet R, Bernard M, ElAli A. Hyperlipidemia in stroke pathobiology and therapy: insights and perspectives. *Front Physiol.* 2018 May 15;9:488. doi: 10.3389/fphys.2018.00488.
43. Mink J, Boutron-Ruault MC, Charles MA, Allais O, Fagherazzi G. Associations between early-life food deprivation during World War II and risk of hypertension and type 2 diabetes at adulthood. *Sci Rep.* 2020 Apr 1;10(1):5741. doi: 10.1038/s41598-020-62576-w.
44. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron.* 2010 Jul 29;67(2):181-98. doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002.
45. Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology.* 2013 Jan 15;80(3 Suppl 2):S5-12. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182762397.
46. Onose T, Nochioka K, Sakata Y, et al. Predictors and prognostic impact of post-traumatic stress disorder after the great East Japan earthquake in patients with cardiovascular disease. *Circ J.* 2015;79(3):664-7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1403.
47. Pancha Mbouemboue O, Derew D, Tsougmo JO, Tangyi Tamanji M. A community-based assessment of hypertension and some other cardiovascular disease risk factors in Ngaoundéré, Cameroon. *Int J Hypertens.* 2016;2016:4754636. doi: 10.1155/2016/4754636.
48. Penlioglou T, Stoian AP, Papanas N. Diabetes, vascular aging and stroke: old dogs, new tricks? *J Clin Med.* 2021 Oct 8;10(19):4620. doi: 10.3390/jcm10194620.
49. Perkins JD, Akhtar N, Singh R, Kamran A, Ilyas S. Partitioning risk factors for embolic stroke of undetermined source using exploratory factor analysis. *Int J Stroke.* 2022 Apr;17(4):407-14. doi: 10.1177/17474930211009847.
50. Portrait F, Teeuwiszen E, Deeg D. Early life undernutrition and chronic diseases at older ages: the effects of the Dutch famine on cardiovascular diseases and diabetes. *Soc Sci Med.* 2011 Sep;73(5):711-8. doi: 10.1016/j.socscimed.2011.04.005.
51. Roer GE, Solbakken HH, Abebe DS, Aaseth JO, Bolstad I, Lien L. Inpatients experiences about the impact of traumatic stress on eating behaviors: an exploratory focus group study. *J Eat Disord.* 2021 Sep 26;9(1):119. doi: 10.1186/s40337-021-00480-y.
52. Rosman L, Sico JJ, Lampert R, et al. Posttraumatic stress disorder and risk for stroke in young and middle-aged adults: A 13-year cohort study. *Stroke.* 2019 Nov;50(11):2996-3003. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026854.
53. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol.* 1998 Feb 1;147(3):259-68. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009445.
54. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010 Jun 26;375(9733):2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
55. Sibai AM, Armenian HK, Alam S. Wartime determinants of arteriographically confirmed coronary artery disease in Beirut. *Am J Epidemiol.* 1989 Oct;130(4):623-31. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115384.
56. Soliman RH, Oraby MI, Fathy M, Essam AM. Risk factors of acute ischemic stroke in patients presented to Beni-Suef University Hospital: prevalence and relation to stroke severity at presentation. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):8. doi: 10.1186/s41983-018-0012-4.
57. Stewart IJ, Sosnov JA, Snow BD, et al. Hypertension after injury among burned combat veterans: A retrospective cohort study. *Burns.* 2017 Mar;43(2):290-6. doi: 10.1016/j.burns.2016.10.005.
58. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World J Diabetes.* 2017 Jun 15;8(6):235-48. doi: 10.4239/wjcd.v8.i6.235.
59. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, et al. Type 2 Diabetes among people with posttraumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2016 May;78(4):465-73. doi: 10.1097/PSY.0000000000000297.
60. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease — a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf).* 2017 Jan;219(1):22-96. doi: 10.1111/apha.12646.
61. Williams SG, Collen J, Orr N, Holley AB, Lettieri CJ. Sleep disorders in combat-related PTSD. *Sleep Breath.* 2015 Mar;19(1):175-82. doi: 10.1007/s11325-014-0984-y.
62. Wise PH. The epidemiologic challenge to the conduct of just war: confronting indirect civilian casualties of war. *Daedalus.* 2017;146(1):139-54.
63. Yu S, Alper HE, Nguyen AM, Brackbill RM. Risk of stroke among survivors of the September 11, 2001, World Trade Center Disaster. *J Occup Environ Med.* 2018 Aug;60(8):e371-6. doi: 10.1097/JOM.0000000000001361.
64. Yu S, Alper HE, Nguyen AM, Maqsood J, Brackbill RM. Stroke hospitalizations, posttraumatic stress disorder, and 9/11-related dust exposure: Results from the World Trade Center Health Registry. *Am J Ind Med.* 2021 Oct;64(10):827-36. doi: 10.1002/ajim.23271.
65. Zafar A, Al-Khamis FA, Al-Bakr AI, Alsulaiman AA, Msmar AH. Risk factors and subtypes of acute ischemic stroke. A study at King Fahd Hospital of the University. *Neurosciences (Riyadh).* 2016 Jul;21(3):246-51. doi: 10.17712/nsj.2016.3.20150731.
66. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk. *Stroke.* 2012 Jul;43(7):1768-74. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.646778.

S.-M.S. OKUNIEVA<sup>1</sup>, M.M. PROKOPIV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>KNE «Olexandrivska Clinical Hospital of Kyiv», Kyiv

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Analysis of the impact of war events on stroke and the risk factors of their development (review)

Cerebral strokes rank fourth in the global burden of diseases. The prevalence of strokes is significantly higher in areas affected by military conflicts. Recent research results indicate that individuals residing in such zones have an increased risk of cardiovascular diseases and strokes, even years after the conclusion of these conflicts.

A scientific analysis of sources regarding the prevalence, mortality, risk factors, and the course of cerebral strokes during global military events has been conducted. Bibliosemantic and analytical research methods were employed. This study demonstrates that strokes of the cerebral cortex remain a pressing global medical and social issue. Military events in many countries lead to an escalation in stroke incidence and mortality. This increase includes both known medical and non-medical risk factors for strokes, as well as the emergence of new significant causes. Notably, wartime hypertension, as a variant of stress-induced hypertension, has gained particular importance. Stress serves as its key etiological factor, setting in motion a cascade of pathogenetic mechanisms leading to the development and

progression of these conditions. This type of hypertension is frequently associated with post-traumatic stress disorders, affecting not only military personnel but also civilian populations. During wartime, there is also a considerable rise in alcohol and tobacco consumption. Additionally, aside from the primary risk factors, stroke triggers such as anger, drug use, extended working hours, depression, psychosocial stress, and sleep disorders expedite the development and progression of the disease. Even years after the cessation of war, individuals who have experienced it are at a higher risk of ischemic heart disease, cardiopathies, strokes, and diabetes. This necessitates special attention from healthcare professionals working in the field of health care during and after conflicts.

For Ukraine, it is promising to study and predict the main trends in morbidity and mortality from cerebral strokes during times of martial law, including an analysis of the risk factors for the disease and their impact on the outcome.

**Keywords:** cerebral strokes, morbidity, mortality, risk factors, military events.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

Okuneva S-MS, Prokopiv MM. Аналіз впливу воєнних подій на мозкові інсульту та чинники ризику їхнього розвитку (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2023;1-4:10-16. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-10.

Okuniewa S-MS, Prokopiv MM. (Analysis of the impact of war events on stroke and the risk factors of their development (review)). Ukrainian Neurological Journal. 2023;1-4:10-16. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-10>. Ukrainian.

В.С. МЕЛЬНИК<sup>1,2</sup>, М.О. МИХАЙЛИЧЕНКО<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ<sup>2</sup>Університетська клініка Національного медичного  
університету імені О.О. Богомольця, Київ

## Зміни в системі фібринолізу та цитокіновому профілі плазми крові після перенесеного COVID-19 у хворих із хронічною ішемією мозку

У огляді розглянуті патогенетичні механізми ураження нервової системи у пацієнтів з хронічною ішемією мозку та COVID-19. Вважають, що при коронавірусній хворобі ураження нервової системи може відбуватись за рахунок низки причин: безпосередньої вірусної інвазії, внаслідок надмірної активації імунної відповіді — цитокінового шторму, розвитку системної гіпоксемії. Спорідненість SARS-CoV-2 до рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 також призводить до безпосереднього пошкодження внутрішньочерепних артерій. Ці процеси супроводжуються змінами в системах згортання/протизгортання крові, які чинять суттєвий вплив на патогенез обох захворювань. За рахунок активації прозапальних цитокінів та ендотеліальної дисфункції формується підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра, міграція Т-лімфоцитів та медіаторів запалення в інтерстиціальний простір головного мозку. Імуноопосередкована запальна реакція призводить до формування субкортикальної демієлінізації та активації астроцитів. Також в центральну нервову систему проникає фібриноген, який, перетворюючись на фібрин, активує процеси локального запалення, блокує дозрівання олігодендроцитів, порушуючи процеси мієліногенезу, та сприяє утворенню бета-амілоїдних бляшок. Наявний стан гіперкоагуляції підвищує ризик розвитку ішемічних вогнищ у головному мозку у хворих на COVID-19. Одночасно відбувається активація системи фібринолізу, підвищуються рівні активатора тканинного плазміногену 1 типу, ключового маркера ендотеліальної дисфункції та фактора регуляції фібринолізу. Цілеспрямоване інгібування PAI-1 може мати перспективи в якості нової терапевтичної стратегії для покращення результатів лікування та попередження ускладнень з боку нервової системи.

**Ключові слова:** хронічна ішемія мозку, цереброваскулярні захворювання, COVID-19, прозапальні цитокіни, фібриноліз, ендотеліальна дисфункція.

У вітчизняній неврології термін «хронічна ішемія мозку» (ХІМ) має багато синонімів — від дисциркуляторної енцефалопатії до однієї із шести форм церебральної хвороби малих судин [34]. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду кодується як одна із нозологій, які супроводжуються спільними морфо-функціональними змінами головного мозку: гіпертензивна енцефалопатія (I 67.4), хронічна ішемія мозку (I 67.8), цереброваскулярна хвороба неуточнена (I 67.9) та енцефалопатія неуточнена (G 93.4). Для встановлення

діагнозу лікар ураховує наявність судинних чинників ризику, клініко-неврологічного синдрому комплексу та структурних морфологічних змін у головному мозку, виявлених за допомогою магнітно-резонансної томографії. У патогенезі розвитку ХІМ важливу роль відіграють порушення мікроциркуляції внаслідок ураження ендотелію судинної стінки, звуження їхнього просвіту та зміни проникності судинної стінки [1].

У 2019 р. світова система охорони здоров'я зіткнулась з новим викликом — пандемією коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19), яка спричинила віддалені наслідки перенесеного захворювання та смерть мільйонів осіб. Установлено, що саме

Стаття надійшла до редакції 27 вересня 2023 р.



ендотеліальна дисфункція є основним чинником, що визначає особливості перебігу COVID-19. Коронавірус SARS-CoV-2 отримує доступ до клітин через зв'язування його глікопротеїну-шипа з ангіотензинперетворювальним ферментом-2 (АПФ-2), рецептором сілової кислоти, трансмембранною сериною протеазою-2 (TMPRSS2) та індуктором металопротеїнази позаклітинної матриці (CD147), катепсину В і L беруть участь у вірусній інвазії. Усі зазначені чинники експресуються в ендотеліальних клітинах. Показано, що всі препарати, запропоновані як потенційна терапевтична стратегія лікування пацієнтів із COVID-19, поліпшують функцію ендотелію [13].

Коронавірусна хвороба зазвичай виявляється лихоманкою, застудою, болем у горлі, діареєю та респіраторними симптомами [15]. Однак дедалі більше доказів щодо наявності атипичних симптомів, таких як головний біль, запаморочення, судороги, аносмія, інсульт і порушення свідомості [19]. У серії випадків у м. Ухані (Китай) 36,4 % хворих мали симптоми ураження центральної нервової системи (ЦНС), 8,9 % — симптоми ураження периферичної нервової системи, 10,7 % — симптоми ураження скелетних м'язів [30].

Уважають, що пошкодження ЦНС при COVID-19 може бути зумовлене низкою причин: деякі пацієнти можуть бути особливо схильними до цереброваскулярних розладів унаслідок гіпоксемії [8] як за наявності стенозів внутрішньочерепних артерій [5], так і за їхньої відсутності, унаслідок вторинної церебральної гіперперфузії, спричиненої зниженням регуляції ренін-ангіотензинової системи, зі збільшенням ризику інфаркту як великих, так і дрібних судин [17, 48]. Описано різні вияви пошкодження міокарда (вірусний міокардит, дисфункція міокарда, пов'язана із цитокіновим штормом та стресова кардіоміопатія внаслідок стимуляції симпатичної нервової системи) [4, 26]. Ці порушення можуть призвести до аритмій та утворення внутрішньосерцевих тромбів, а на тлі стану гіперкоагуляції підвищуватимуть ризик кардіоемболічного інсульту. Уважають, що ризик розвитку ішемічних вогнищ у головному мозку хворих на COVID-19 зумовлений переважно станом гіперкоагуляції, яка може призвести до венозної тромбоемболії та парадоксальної емболії з розвитком ішемічного інсульту, що може пояснити розвиток інфарктів мозку при оклюзії великих судин у молодих осіб без наявних судинних чинників ризику [41]. Крім того, повідомлено про наявність антитіл до фосфоліпідів (aPL), зокрема антитіла до кардіоліпіну IgA та глікопротеїну I IgA та IgG  $\beta$ -2, у тяжкоінфікованих пацієнтів із множинними мозковими інфарктами [9, 50].

Частота геморагічних інсультів, пов'язаних із COVID-19, набагато менша, ніж ішемічних інсультів. Механізми, що опосередковують підвищений ризик ішемічного інсульту в пацієнтів із COVID-19, також можуть відігравати певну роль у розвитку

внутрішньочерепної кровотечі [32, 40]. Спорідненість SARS-CoV-2 до рецепторів АПФ-2 дає змогу вірусу безпосередньо пошкоджувати внутрішньочерепні артерії, що спричиняє розрив стінки судини. Крім того, зниження регуляції ренін-ангіотензинової системи може підвищити кров'яний тиск, а в пацієнтів із діагностованою гіпертонією — ризик геморагічного інсульту [47]. Також слід ураховувати, що при COVID-19 може виникнути коагулопатія споживання, пов'язана із виснаженням пулу фібриногену (або метаболічним ацидозом, або синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання), що може збільшити ризик розвитку інтракраніального крововиливу [45].

У тяжких пацієнтів із COVID-19 та неврологічними ускладненнями описано периваскулярні мікрокрововиливи, зареєстровані на магнітно-резонансних томограмах, які також спостерігаються в пацієнтів із гіпоксичною дихальною недостатністю та сепсисом, що свідчить про потенційну роль церебральної гіпоксії в пошкодженні головного мозку при тяжкому COVID-19 [6].

У низці досліджень продемонстровано, що значна частка пацієнтів, які перенесли COVID-19, залишаються обмежено працездатними та мають різні неврологічні симптоми, що зумовило появу нового шифру в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду — U 09.9 Стан після перенесеного COVID-19, невизначений. У 10—35 % пацієнтів, які перенесли COVID-19, реєструють психопатологічні синдроми [39]. Неврологічними симптомами в складі постковідного синдрому є скарги на когнітивні порушення (розлади пам'яті, «туман у голові», втрата концентрації уваги), головний біль, тривогу, депресію, порушення сну, запаморочення тощо. Більшість із цих симптомів є складовими синдрому ХІМ. Низка причин при COVID-19 можуть зумовлювати розвиток психопатологічних синдромів: нейрозапалення, порушення гематоенцефалічного бар'єра, потрапляння периферичних імунних клітин у ЦНС, порушення нейротрансмісії, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної осі, активація мікроглії та індукція індоламін-2,3-діоксигенази [2, 7, 33].

Не викликає сумнівів, що саме цитокіновий шторм відіграє важливу роль у патогенезі тяжких випадків COVID-19 [44, 49]. Спровокувати цитокіновий шторм можуть інфекційні та неінфекційні захворювання [14]. Цитокіновий шторм спричиняє серйозні пошкодження багатьох органів. Патогенні інфекції розпізнаються імунною системою. Імунна відповідь буває двох типів: вроджена, яка розпізнає асоційовані з патогенами молекулярні патерни (PAMP), і антиген-специфічна адаптивна. В обох відповідях залучені кілька активованих клітин імунної системи, які відіграють ключову роль у створенні середовища цитокінів [11, 43]. Однак надмірний синтез цитокінів призводить до гострої, тяжкої системної запальної відповіді (цитокіновий шторм). Патогенез COVID-19 генерує потужну запальну відповідь

із залученням групи медіаторів (інтерлейкінів (ІЛ) 6 та 10). Ці плейотропні цитокини виробляються в місцях запалення тканин і вивільняються в кровообіг різними типами клітин (макрофаги, лімфоцити, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини та фібробласти) під час сепсису та гострих ушкоджень органів [12]. Наприклад, при грипозній інфекції ІЛ-10 є дуже поширеним, особливо під час адаптивної імунної відповіді [31], тоді як ІЛ-6 діє як головний прозапальний медіатор для індукції відповіді гострої фази [10], що призводить до широкого спектра місцевих і системних змін (лихоманка, залучення лейкоцитів, гемодинамічні ефекти тощо). З огляду на ключову роль ІЛ-6 в опосередкуванні реакції гострої фази, його значення як прогностичного біомаркера при сепсисі та гострих ушкодженнях органів вивчено в клінічних та експериментальних дослідженнях. Плазмові та/або бронхоальвеолярні рівні ІЛ-6 ідентифіковано як ранні біомаркери пошкодження легень і прогностичні чинники тривалої механічної вентиляції, дисфункції органів, захворюваності та смертності при захворюваннях легень [35, 42].

Інтерлейкін-6 сприяє захисту організму від інфекцій і пошкоджень тканин. Однак його надмірний синтез під час COVID-19 призводить до гострої тяжкої системної запальної відповіді (цитокінового шторму). Установлені позитивні ефекти блокади рецепторів ІЛ-6 за допомогою гуманізованого антитіла до рецептора ІЛ-6 тоцилізумабу в пацієнтів із синдромом вивільнення цитокинів [22, 25]. Припускають, що блокада рецепторів ІЛ-6 може бути новою терапевтичною стратегією для тяжких і критичних пацієнтів із COVID-19 [18].

За рахунок активації прозапальних цитокинів підвищується проникність гематоенцефалічного бар'єра, внаслідок цього стає можливим вплив медіаторів запалення на нейроглію та міграція в інтерстиціальний простір головного мозку Т-лімфоцитів. Імуноопосередкована запальна реакція призводить до формування периваскулярних інфільтратів, субкортикальної демієлінізації, активації астроцитів. Периваскулярні інфільтрати становлять собою скупчення CD 3<sup>+</sup> і CD 8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів і макрофагів, що мігрували, які підтримують локальну запальну реакцію та автофагію [23, 27]. Зміни проникності гематоенцефалічного бар'єра призводять до міграції плазми крові та її компонентів, зокрема фібриногену. Останній, подолавши гематоенцефалічний бар'єр, перетворюється на фібрин і активує процеси локального запалення за участю мікроглії, блокує дозрівання олігодендроцитів за рахунок пригнічення активності їхніх клітин прекурсорів, що порушує процеси мієліногенезу. Фібриноген спричиняє з'єднання ланцюгів β-амілоїду з утворенням β-амілоїдних бляшок та пригніченням виведення β-амілоїду гліолімфатичною системою [36].

Однією з унікальних гістопатологічних знахідок, які стали ознакою інфекції COVID-19, є наявність венозних і артеріальних тромбів у малих та великих

судинах, окрім поширеніших серцево-судинних ускладнень тяжких захворювань, таких як міокардит, серцева недостатність та інсульт [25, 38]. Виявлені зміни підтверджують центральну роль ендотеліальної дисфункції при COVID-19, яка супроводжується високим рівнем інгібітора активатора тканинного плазміногену 1 типу (PAI-1), ключового маркера ендотеліальної дисфункції — фактора регуляції фібринолізу в пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 [51]. Однак досліджень основних молекулярних механізмів, що зв'язують ендотеліальну дисфункцію та систему плазміногену при COVID-19, проведено мало [21].

У дослідженні М. Han і D. Pandey (2021) [16] виявлено потужне вивільнення PAI-1 ендотеліальними клітинами мікросудин легень людини (Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells (HPMEC)) у відповідь на поглинання рекомбінантного спайкового білка SARS-CoV-2 (S1). Автори визначили два верхніх чинники експресії PAI-1 у HPMEC, які зазнали впливу вірусу SARS-CoV-2-S1: фактор транскрипції KLF2 і металопротеїназа цинку ZPMSTE24. Перший чинник раніше ідентифіковано як важливий регулятор опосередкованої тромбіном ендотеліальної активації, завдяки чому надмірна експресія KLF2 знижує секрецію PAI-1 [28]. Автори виявили нові докази провідної ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку COVID-19 і значення PAI-1 як потенційно зв'язувального компонента між відомими чинниками ризику (наприклад, тютюнокуріння та вік) і клінічними виявами інфекції COVID-19.

Сорок років тому PAI-1, який кодується геном SERPINE1, визначили як основний інгібітор тканинних і урокіназних активаторів плазміногену. Хоча спершу виявили роль PAI-1 у фібринолітичній системі, значна кількість доклінічних і клінічних даних засвідчили ширшу біологічну роль PAI-1 як маркера та медіатора старіння [46]. На клітинному рівні PAI-1 входить до складу секреторного фенотипу, пов'язаного зі старінням. До цього фенотипу також належать чинники, які підсилюють експресію PAI-1 (ІЛ, трансформувальний фактор росту-β, фактор некрозу пухлин-α) [20, 37].

Уперше роль PAI-1 як стимулятора клітинного старіння було продемонстровано в 2006 р. R.M. Kortlever та співавт. [24]. Зокрема установлено, що р53-дефіцитні фібробласти надмірно експресують PAI-1 та зазнають реплікативного старіння і, навпаки, фібробласти з дефіцитом PAI-1 (та фібробласти з дефіцитом р53) були стійкими до старіння [21]. Також показано, що гетерозиготність для нульового варіанта SERPINE1 була пов'язана з нижчим рівнем PAI-1, більшою чутливістю до інсуліну та більшою тривалістю життя в кількох поколіннях. Продемонстрована актуальність вивчення PAI-1 у загальній популяції внаслідок зв'язку циркулюючого рівня PAI-1 із кардіометаболічними захворюваннями у великих когортних дослідженнях [3, 46]. На відміну від досліджень, що



вивчають узагальненіші антитромботичні стратегії з терапевтичними антикоагулянтами (наприклад, низькомолекулярним гепарином), цілеспрямоване інгібування PAI-1 може мати перспективи в якості нової терапевтичної стратегії для покращення результатів лікування та попередження ускладнень з боку нервової системи [46].

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, опрацювання матеріалу — М. М., В. М.; збір матеріалу, написання тексту — М. М.; редагування — В. М.*

## Література

- Коваленко ОЄ, Литвин ОЄ. Хронічна ішемія головного мозку як одна з найпоширеніших патологій у практиці сімейного лікаря та невролога. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020;18. <https://health-ua.com/article/61848-hronchna-shemya-golovnogo-mozku-yakodna-znajposhirenshih-patologij-upraktitc>.
- Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML. Neuroinflammation in bipolar depression. *Front Psychiatry*. 2020;11:71. doi: 10.3389/fpsy.2020.00071.
- Campbell PT, VanWagner LB, Colangelo LA, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 in young adulthood and nonalcoholic fatty liver disease in midlife: CARDIA. *Liver Int*. 2020;40:1111-20. doi: 10.1111/liv.14417.
- Cheng R, Leedy D. COVID-19 and acute myocardial injury: the heart of the matter or an innocent bystander? *Heart*. 2020;106:1122-24. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317025.
- Co COC, Yu JRT, Laxamana LC, David-Ona DIA. Intravenous thrombolysis for stroke in a COVID-19 positive Filipino patient, a case report. *J Clin Neurosci*. 2020;77:234-6. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.006.
- Conklin J, Frosch MP, Mukerji S, et al. Cerebral microvascular injury in severe COVID-19. *medRxiv Preprint*. 2020 Jul 24. doi: 10.1101/2020.07.21.20159376.
- Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev*. 2018;98:477-504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016.
- Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y. Influence of COVID-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:1359-67. doi: 10.2147/NDT.S251173.
- Fan S, Xiao M, Han F, et al. Neurological manifestations in critically ill patients with COVID-19: A retrospective study. *Front Neurol*. 2020;11:806. doi: 10.3389/fneur.2020.00806.
- Fattori E, Cappelletti M, Costa P, et al. Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *J Exp Med*. 1994 Oct 1;180(4):1243-1250. doi: 10.1084/jem.180.4.1243.
- Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, et al. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol*. 2007 Feb;147(2):227-35. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x.
- Gadient RAA, Patterson PH. Leukemia inhibitory factor, Interleukin 6, and other cytokines using the GP130 transducing receptor: roles in inflammation and injury. *Stem Cells*. 1999;17(3):127-37. doi: 10.1002/stem.170127.
- Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020;9:1417. doi: 10.3390/jcm9051417.
- Gu Y, Hsu AC, Pang Z, et al. Role of the innate cytokine storm induced by the influenza A virus. *Viral Immunol*. 2019;32(6):244-51. doi: 10.1089/vim.2019.0032.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med [Internet]*. 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Han M, Pandey D. ZMPSTE24 regulates SARS-CoV-2 spike protein-enhanced expression of endothelial PAI-1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2021;65:300-8. doi: 10.1165/rcmb.2020-05440C.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382:2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Huan H, Qingfeng M, Cong L, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9:1123-30. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
- Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;35(5):1545-9. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
- Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017;16:624-33. doi: 10.1111/ace.12601.
- Khan SS. The central role of PAI-1 in COVID-19: Thrombosis and beyond. *American Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021 Sep;65(3):238-240. doi: 10.1165/rcmb.2021-0208ED.
- Kim GW, Lee NR, Pi RH, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res*. 2015;38(5):575-84. doi: 10.1007/s12272-015-0569-8.
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Rushing EJ, et al. Intracerebral endotheliitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(3):454-459. doi: 10.1111/nan.12677.
- Kortlever RM, Higgins PJ, Bernards R. Plasminogen activator inhibitor-1 is a critical downstream target of p53 in the induction of replicative senescence. *Nat Cell Biol*. 2006;8:877-84. doi: 10.1038/ncb1448.
- Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Aug;15(8):813-22. doi: 10.1080/1744666x.2019.1629904.
- Larson AS, Savastano L, Kadirvel R, Kallmes DF, Hassan AE, Brinjikji W. Coronavirus disease 2019 and the cerebrovascular-cardiovascular systems: What do we know so far? *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016793. doi: 10.1161/JAHA.120.016793.
- Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):481-483. doi: 10.1056/NEJMc2033369.
- Lin Z, Hamik A, Jain R, Kumar A, Jain MK. Kruppel-like factor 2 inhibits protease activated receptor-1 expression and thrombin-mediated endothelial activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1185-9. doi: 10.1161/01.ATV.0000215638.53414.99.
- Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1274-80. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3538.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.1127.
- McKinstry KK, Strutt TM, Buck A, et al. IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge. *J Immunol*. 2009 Jun 15;182(12):7353-63. doi: 10.4049/jimmunol.0900657.

## Висновки

Результати аналізу літературних джерел обґрунтовують доцільність подальшого вивчення змін у цитокіновому профілі плазми крові та порушень у системі фібринолізу у хворих на COVID-19 для розробки системи профілактики розвитку уражень нервової системи та постковідного синдрому.

32. Muhammad S, Petridis A, Cornelius JF, Hånggi D. Letter to editor: Severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: a neurovascular complication of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;87:150-1. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.015.
33. Najjar S, Pearlman DM, Alper K. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflamm.* 2013;10:43. doi: 10.1186/1742-2094-10-43.
34. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
35. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2005 Jan;33(1):1-6; discussion 230-2. doi: 10.1097/01.ccm.0000149854.61192.dc.
36. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci.* 2018 May;19(5):283-301. doi: 10.1038/nrn.2018.13.
37. Rana T, Jiang C, Liu G, et al. PAI-1 regulation of TGF- $\beta$ 1-induced alveolar type II cell senescence, SASP secretion, and SASP-mediated activation of alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62:319-30. doi: 10.1165/rcmb.2019-00710C.
38. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EClinicalMedicine.* 2020;24:100434. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100434.
39. Rogers JP, Chesney E, Oliver D. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul;7(7):611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
40. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes Infect.* 2020;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
41. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49:451-8. doi: 10.1159/000509581.
42. Stuber F, Wrigge H, Schroeder S, et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2002 Jul;28(7):834-41. doi: 10.1007/s00134-002-1321-7.
43. Takeuchi O, Akira S. Innate immunity to virus infection. *Immunol Rev.* 2009 Jan;227(1):75-86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x.
44. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020 Feb 22. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006.
45. Valderrama EV, Humbert K, Lord A, Frontera J, Yaghi S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and ischemic stroke. *Stroke.* 2020;51:e124-e127. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030153.
46. Vaughan DE, Rai R, Khan SS, Eren M, Ghosh AK. Plasminogen activator inhibitor-1 is a marker and a mediator of senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Aug;37(8):1446-1452. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309451.
47. Wang H, Tang X, Fan H, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY).* 2020;12:10022-34. doi: 10.18632/aging.103335.
48. Williams OH, Mohideen S, Sen A, et al. Multiple internal border zone infarcts in a patient with COVID-19 and CADASIL. *J Neurol Sci.* 2020;416:116980. doi: 10.1016/j.jns.2020.116980.
49. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 24. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
50. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
51. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11:1580. doi: 10.1038/s41598-020-80010-z.

V.S. MELNYK, M.O. MYKHAILICHENKO

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>Bogomolets University Clinic, Kyiv

## Alterations in the fibrinolysis system and plasma cytokine profile following COVID-19 in patients with chronic cerebral ischemia

This review examines the pathogenetic mechanisms of nervous system damage in patients with chronic cerebral ischemia and COVID-19. It is believed that in cases of coronavirus disease, nervous system damage can occur due to various reasons: direct viral invasion, excessive activation of the immune response (cytokine storm), and the development of systemic hypoxemia. The affinity of SARS-CoV-2 for ACE2 receptors also leads to direct damage to intracranial arteries. These processes are accompanied by changes in blood coagulation/anticoagulation systems, significantly impacting the pathogenesis of both diseases. Due to the activation of pro-inflammatory cytokines and endothelial dysfunction, there is increased permeability of the blood-brain barrier (BBB), leading to the migration of T-lymphocytes and inflammatory mediators into the interstitial space of the brain. The immune-mediated inflammatory reaction leads to the formation of subcortical demyelination and the activation of astrocytes. Fibrinogen, transforming into fibrin, enters the central nervous system, activating local inflammation processes, blocking the maturation of oligodendrocytes, disrupting myelinogenesis, and promoting the formation of beta-amyloid plaques. The existing state of hypercoagulation increases the risk of developing ischemic foci in the brain in patients with COVID-19. Simultaneously, the activation of the fibrinolysis system occurs, with increased levels of type 1 tissue plasminogen activator (PAI-1), a key marker of endothelial dysfunction, and a factor regulating fibrinolysis. Targeted inhibition of PAI-1 may hold promise as a new therapeutic strategy to improve treatment outcomes and prevent complications from the nervous system.

**Keywords:** chronic brain ischemia, cerebrovascular diseases, COVID19, proinflammatory cytokines, fibrinolysis, endothelial dysfunction.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Мельник ВС, Михайличенко МО. Зміни в системі фібринолізу та цитокіновому профілі плазми крові після перенесеного COVID-19 у хворих із хронічною ішемією мозку. *Український неврологічний журнал.* 2023;1-4:17-21. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-17.

Мельник VS, Mykhailichenko MO. (Alterations in the fibrinolysis system and plasma cytokine profile following COVID-19 in patients with chronic cerebral ischemia). *Ukrainian Neurological Journal.* 2023;1-4:17-21. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-17>. Ukrainian.



О.О. КОПЧАК, Т.А. ОДИНЦОВА

ПВНЗ «Київський медичний університет»

## Рідкісні неспадкові причини розвитку гострого порушення мозкового кровообігу

Гостре порушення мозкового кровообігу залишається однією з основних причин інвалідизації та смерті населення в розвинених країнах. Із гострих порушень мозкового кровообігу частіше трапляється ішемічний тип (у близько 80 % випадків) порівняно з геморагічним (у формі внутрішньомозкового та субарахноїдального крововиливів). Традиційно серед чинників ризику розвитку гострого порушення мозкового кровообігу виділяють немодифіковані (вік, стать, успадковану схильність до розвитку гострого порушення мозкового кровообігу, вроджені вади серця) та модифіковані (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, рівень гематокриту, ліпопротеїнів низької густини та холестерину в крові, прийом оральних контрацептивів, спосіб життя). Однак є окрема категорія чинників ризику, а саме неспадкова патологія, що призводить до розвитку гострого порушення мозкового кровообігу. До неї належать такі захворювання, як первинний ангіїт центральної нервової системи, синдром Снеддона, синдром оборотної церебральної вазоконстрикції, синдром Сусака, синдром такоцубо, ангіопатія мойямойя. Ці патології характеризуються ураженням судин головного мозку різного калібру в поєднанні з різноманітним супутнім клінічним виявом (від шкірного висипу й аномалій серцевих камер до психічних розладів). Патологічні стани можуть маскуватися під інші захворювання, що утруднює встановлення діагнозу та призначення своєчасного лікування таким хворим. Діагностика зазначених розладів досить складна та потребує застосування методів нейровізуалізації, у деяких випадках — мультидисциплінарного підходу. Є підстави вважати, що при розумінні неспадкових чинників ризику вдасться запобігти великому відсотку гострого порушення мозкового кровообігу та своєчасно надати необхідну допомогу в разі його виникнення.

**Ключові слова:** гостре порушення мозкового кровообігу, синдром Снеддона, синдром Сусака, синдром такоцубо, ангіопатія мойямойя.

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) залишається однією з основних причин інвалідизації та смерті населення в розвинених країнах. Із ГПМК частіше трапляється ішемічний тип (у близько 80 % випадків) порівняно з геморагічним (у формі внутрішньомозкового та субарахноїдального крововиливів) [25].

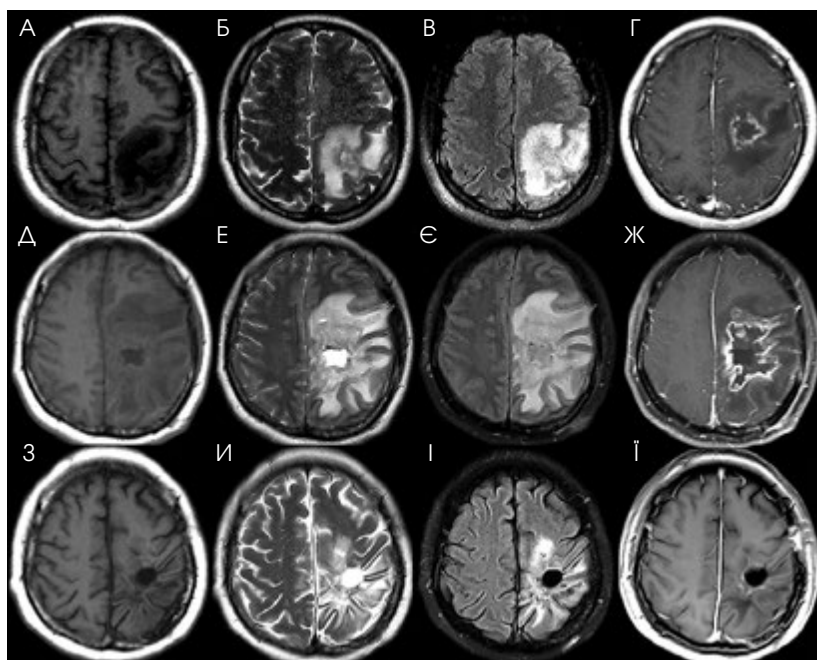
Серед чинників ризику виникнення ГПМК виділяють модифіковані та немодифіковані. До немодифікованих належать вік, стать, успадкована схильність до розвитку ГПМК, уроджені вади серця, до модифікованих — наявність артеріальної гіпертензії, цукровий діабет, рівень гематокриту, ліпопротеїнів низької густини та холестерину в крові, прийом оральних контрацептивів, спосіб життя

(низький рівень фізичної активності, сидяча робота, надмірна маса тіла, стрес, тютюнокуріння) [25]. Однак існує ще низка рідкісних неспадкових причин появи цереброваскулярної патології. До них можна віднести первинний ангіїт (ПА) центральної нервової системи (ЦНС), синдром Снеддона, синдром оборотної церебральної вазоконстрикції (СОЦВ), синдром Сусака, синдром такоцубо й ангіопатію мойямойя [16].

### Первинний ангіїт центральної нервової системи

Первинний ангіїт центральної нервової системи — це рідкісне запальне захворювання судин головного та спинного мозку за відсутності будь-яких ознак системного васкуліту [19]. З літературних джерел відомо, що захворюваність ПА ЦНС становить 2,4 випадку на 1 млн населення щорічно,

Стаття надійшла до редакції 15 вересня 2023 р.



**Рис. 1.** МРТ в аксіальному T1-зваженому (А), T2-зваженому (Б) та FLAIR-режимі (В). Гетерогенна маса розміщена в лівій потиличній частці. Вогнище неправильної форми з накопиченням контрасту по периферії в T1-зваженому режимі (Г); Д—Ж — МРТ після оперативного втручання з розлитим набряком у лівій лобно-скроневій зоні. Вогнище підсилене контрастом у лівій тим'яній частці при повторній МРТ у T1-зваженому (З), T2-зваженому (И), FLAIR (І) та T1-зваженому режимі з контрастуванням (І). Адаптовано з (19).

середній вік дебюту захворювання — 50 років. Виникнення ПА ЦНС не корелює зі статтю [26]. За цієї патології стінки судин дрібного та середнього калібру зазнають мультифокальних запальних і деструктивних змін, унаслідок яких у близько 40 % пацієнтів виникають ішемічні вогнища [4]. Альтернативний механізм розвитку ПА ЦНС полягає в підвищенні в'язкості крові під впливом прозапальних цитокінів на клітини ендотелію та модифікації судинного тонуусу [19]. Стоншення судинної стінки, що прогресує, в подальшому може призвести до внутрішньомозкового крововиливу [19]. Клінічна картина ПА ЦНС: головний біль (у 54,0—59,5 % пацієнтів), когнітивні розлади (у 46—54 %), руховий дефіцит, паркінсонізм (у 74 %), судоми (у 20—32 %), дисфазія або афазія у 24—51 %, зорові розлади (у 1—370 %), лихоманка (у < 10 %), ГПМК за типом ішемії/транзиторної ішемічної атаки (у 66—75 %) та геморагії (внутрішньомозковий або субарахноїдальний крововилив) (у 10—21 %) [26, 33].

Для встановлення діагнозу ПА ЦНС необхідно провести неврологічний огляд, аналіз ліквору, загальний аналіз крові, нейровізуалізацію (магнітно-резонансна томографія (МРТ) і цифрова субтракційна ангиографія (digital subtraction angiography (DSA)), біопсію судин головного мозку (золотий стандарт). У 80—90 % випадків у лікворі наявні підвищений рівень білка та лімфоцитарний плеоцитоз [2, 6]. За даними МРТ, у таких хворих виявляють неспецифічні зміни: кортикальні/субкортикальні вогнища, внутрішньомозкові крововиливи, паренхіматозні та лептоменінгеальні вогнища за типом новоутворень, дифузну лейкоенцефалопатію (рис. 1) [24]. До встановлення такого діагнозу слід підходити відповідально та провести диференціальну діагностику із СОЦВ, вторинним церебральним васкулітом, інфекційними захворюваннями

[24]. Зокрема для СОЦВ притаманні: гострий початок, блискавкоподібний головний біль, який часто провокується тригерними чинниками, нормальні дані МРТ у 23—66 % пацієнтів, нормальні показники ліквору в 88 % випадків або незначні відхилення від норми, судини нагадують намистини на нитці (68 %), у 5 % пацієнтів спостерігається вазодилатація [31]. При ПА ЦНС головний біль трапляється досить часто (49 %), але «блискавкоподібний» — рідко (6 %), тяжкий перебіг: інсульт, судоми, енцефалопатія в 100 % випадків, патологічні дані МРТ: ішемічні вогнища реєструють частіше, ніж геморагічні, патологічні зміни в лікворі в 74 % випадків, зміни в судинах за типом «намистин на нитці» та вазодилатації спостерігаються рідше ніж у 10 % випадків, вазоконстрикції нерегулярні та розташовані по периферії. Якщо є сумніви щодо диференціального діагнозу, то слід зачекати кілька днів до стабілізації або припинення симптомів при СОЦВ, провести МР-ангіографію та внутрішньоартеріальне введення німодипіну, уникати призначення кортикостероїдів та імуносупресантів, відкласти проведення біопсії на якомога більший період [11].

Для лікування застосовують комбіновану імуносупресивну терапію: преднізон (1 мг/кг маси тіла на добу перорально) та циклофосфамід (2 мг/кг маси тіла на добу внутрішньовенно). Лікування є двофазним — індукція (4—6 міс) та підтримка стану ремісії (лише циклофосфамід протягом року) [26]. Ритуксимаб, дія якого полягає у виснаженні CD-20 і В-лімфоцитів, також показав ефективність у лікуванні ПА ЦНС [26].

#### Синдром Снеддона

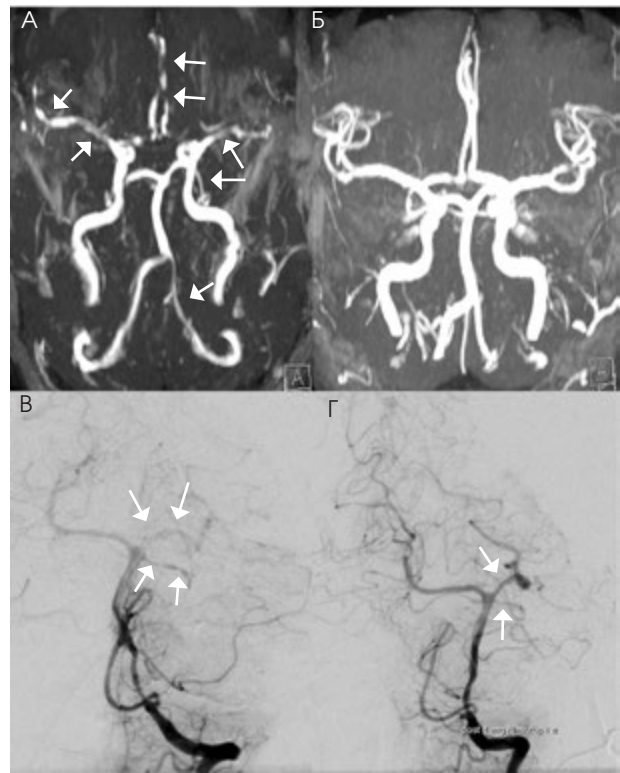
Ще одна рідкісна причина ГПМК — синдром Снеддона, незапальна тромботична васкулопатія, що характеризується поєднанням цереброваскулярної



патології та *livedo racemose* (ураження шкіри, ознаками якого є її тьмяність, почервоніння при подразненні, атипичний судинний візерунок) [27]. Захворюваність на цей синдром — 4 випадки на 1 млн населення на рік [27]. Виділяють два типи синдрому Снеддона: антифосфоліпідно позитивний і антифосфоліпідно негативний. За наявності антитіл до білково-фосфоліпідних комплексів зміни в судинній стінці зумовлені тромботичними процесами [8]. При антифосфоліпідно негативному типі шкірні вияви та цереброваскулярні порушення спричинені невазкулярними процесами в артеріях малого та середнього діаметра [35]. Синдром Снеддона переважно трапляється в жінок віком від 20 до 40 років. *Livedo racemose* найчастіше спостерігається на нижніх кінцівках, тулубі та проксимальних ділянках верхніх кінцівок. Цереброваскулярні вияви — ішемічний інсульт у зоні кровопостачання артерій малого та середнього діаметра і внутрішньомозковий крововилив [3]. Також при цьому синдромі спостерігаються головний біль, психіатричні розлади, когнітивний дефіцит, що прогресує (до ступеня деменції), синдром Рейно, артеріальна гіпертензія, ураження серцевих клапанів, тромбози судин ока й мікроангіопатичне ураження черепних нервів [32]. Для лікування більшість лікарів призначають антикоагулянти через імовірний зв'язок між синдромом Снеддона й антифосфоліпідним синдромом. Інші віддають перевагу антитромбоцитарним препаратам [35]. У літературі описано один випадок успішного лікування хворої на синдром Снеддона тканинним активатором плазміногену (rt-PA) [22].

### Синдром оборотної церебральної вазоконстрикції

Синдром оборотної церебральної вазоконстрикції вперше був описаний у першій декаді XXI ст. Замість СОЦВ часто встановлюють діагноз «васкуліт ЦНС». Цей синдром переважно трапляється в жінок віком близько 40 років [5]. Синдром часто можуть спровокувати прийом вазоактивних речовин (канабіс, кокаїн, антидепресанти (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН), назальні деконгестанти, похідні ерготаміну, триптани), імуносупресивна терапія та хірургічні втручання (тромбendarтеректомія) [7]. У 60 % випадків синдром асоційований із післяпологовим періодом. У цьому випадку ішемія головного мозку виникає внаслідок проникнення крові крізь гематоенцефалічний бар'єр (у 70 % випадків це візуалізується за даними МРТ головного мозку з контрастуванням), що призводить до гіпоперфузії та активації вазопресинових рецепторів VA1, спричиняючи вазоконстрикцію [7]. До найпоширеніших виявів СОЦВ належать: блискавкоподібний головний біль, нудота, блювання, фотофобія та фонофобія. Під час нападів судинного спазму у



**Рис. 2.** Типові знахідки в пацієнта із СОЦВ на ангіограмах: А — MR-TOF (time of flight) ангіографія з ділянками вазоконстрикції («хотдог на паличці») у всіх басейнах кровопостачання (білі стрілки); Б — повна ремісія вазоконстрикції на MR-TOF-ангіографії через 3 тиж прийому німодипіну; В — DSA лівої хребтової артерії у того самого пацієнта. Множинні вазоспазми в лівій задній мозковій артерії та лівій верхній мозочковій артерії (білі стрілки); Г — діагностична DSA після внутрішньоартеріального введення 1 мг німодипіну (адаптовано з (12))

хворих може розвинути ішемічний або геморагічний (як субарахноїдальний, так і внутрішньопаренхіматозний) інсульт [12]. Іноді СОЦВ асоційований із синдромом задньої оборотної енцефалопатії [11]. Слід ретельно диференціювати СОЦВ від ПА ЦНС і вазоспазму, спричиненого субарахноїдальним крововиливом. При СОЦВ магнітно-резонансні томограми головного мозку будуть без особливостей або з ознаками ішемії чи геморагії, стресового тім'яно-потиличного вазогенного набряку. При МР-ангіографії візуалізуються розсіяні, симетричні, чітко виразні переміжні ділянки звуження та розширення судин кола Вілліса («перлинне намисто», «хотдог на паличці») (рис. 2) [12].

Для лікування СОЦВ призначають блокатори кальцієвих каналів (зазвичай німодипін) [17]. Застосування пульс-терапії кортикостероїдами чи імуносупресивної терапії не ефективно та асоційоване з побічними ефектами [13].

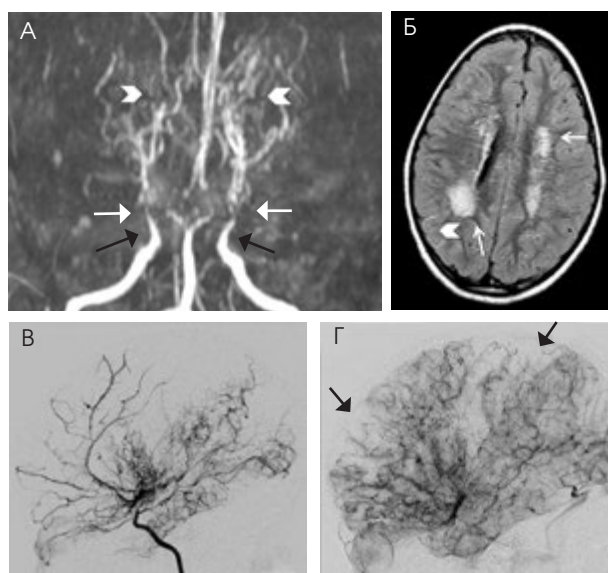
### Синдром Сусака

Синдром Сусака — рідкісне автоімунне захворювання, спричинене автореактивними

CD8-позитивними клітинами. Характеризується оклюзивною мікроангіопатією головного мозку, сітківки та внутрішнього вуха [14]. Дебютує синдром Сусака типово у віці від 16 до 40 років, переважно в жінок [10]. Для клінічної картини синдрому Сусака характерна тріада: малі кортикальні та субкортикальні вогнища ішемії, оклюзія судин сітківки, ішемічне ураження завитки (нейросенсорна втрата слуху). Синдром має монофазний перебіг, без інфекційних захворювань, які йому передують [20]. У фазі загострення проводять пульс-терапію метилпреднізолоном (5 доз по 1000 мг) з подальшим його прийомом перорально (1 мг/кг маси тіла). При легкій формі застосовують імуноглобулін підшкірно, мікофенолат мофетилу або азатіоприн перорально. Тяжку форму лікують імуносупресивними препаратами (ритуксимаб, наталізумаб, інфліксимаб або циклофосфамід) [23].

### Синдром такоцубо

Синдром такоцубо (названий так через схожість на рентгенограмі з японською пасткою для восьминога), або синдром «розбитого серця», — транзиторна функціональна або морфологічна аномалія лівого шлуночка серця. Найчастіше виявляється в жінок похилого віку на тлі сильного емоційного або фізичного перенапруження [30]. Морфологічно виділяють п'ять типів синдрому такоцубо: апікальний, або класичний (ураження верхівки серця та медіальних відділів шлуночка), середньошлуночковий (ураження лише медіальних відділів шлуночка), базальний (ураження лише базального відділу шлуночка), латеральний і глобальний [9, 36]. До етіологічних чинників синдрому відносять: коронарний вазоспазм, розрив бляшки, розлади мікроциркуляції, низький рівень естрогену, метаболічні розлади, оксидативний стрес, надмірний синтез катехоламінів. Стрес спричиняє викид катехоламінів (катехоламіновий шторм), що призводить до стимуляції адренергічних рецепторів у всьому тілі, зокрема в міокарді (порушення його скоротливості) [9, 30]. Клінічно синдром такоцубо може імітувати інфаркт міокарда: наявність симптомів, дані аналізу крові (підвищений рівень креатинінфосфокінази, тропоніну та мозкового натрійуретичного пропептиду), електрокардіограми (елевація сегмента ST, шлуночкова аритмія, зупинка серця) та ехокардіографії (аномалії рухів шлуночкових стінок). У більшості випадків під час нападу пацієнти скаржаться на біль у грудях, задиху в спокої та синкопальний стан, рідше — на загальну слабкість, кашель або лихоманку. При огляді можуть бути наявні набряк легень, здуття вен шиї або набряки нижніх кінцівок. Однак ангіографія коронарних судин не виявляє патології [9]. Згідно з протоколом клініки Мейо, виділяють такі клінічні критерії синдрому: транзиторна дискінезія лівошлуночкової серединної ділянки з/без залучення верхівки серця, відсутність обструкції коронарних



**Рис. 3.** Нейровізуалізація ангіопатії мойямойя у 4-річної дівчинки: А — МР-ангіографія. Двобічний стеноз внутрішньої сонної артерії (чорні стрілки), оклюзія середньої мозкової артерії (білі стрілки), колатеральні анастомози мойямойя (стрілки-дужки); Б — МРТ, FLAIR-режим. Вогнища ішемії в білій речовині (білі стрілки) та flow void visualization (стрілки-дужки); В — конвенційна ангіографія. Артеріальні стенози та візуалізація колатералей мойямойя; Г — конвенційна ангіографія. Судинні дефекти (стрілки). (Адаптовано з [15])

артерій, нові аномалії на електрокардіограмі (підйом сегмента ST, інверсія сегмента Т) або помірне підвищення рівня тропоніну, відсутність феохромоцитом чи міокардиту [28]. Для лікування часто призначають β-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), інгібітори рецепторів ангіотензину II та діуретики, але інгібітори АПФ і β-блокатори можуть спровокувати повторний напад. У більшості випадків вияви синдрому такоцубо минають самостійно без лікувальних заходів. Після нападу на ехокардіограмі патологічні зміни фіксують протягом 6 тиж, на електрокардіограмі — до 10 тиж. В окремих випадках синдром ускладнюється кардіоемболією, що призводить до ішемічного інсульту, погіршення серцевого нападу, подовження сегмента QT, шлуночкової аритмії, кардіогенного шоку та смерті [18].

### Хвороба мойямойя

Хвороба мойямойя — вазо-оклюзивне ураження внутрішньочерепних судин великого діаметра (внутрішня сонна артерія, передня та середня мозкові артерії) невідомої етіології. За цієї патології навколо вогнища оклюзії формуються колатеральні лентикулостріарні артерії, які при нейровізуалізації нагадують клуби диму (moyamoya у перекладі з японської — клуби диму) (рис. 3) [15].

Від ангіопатії мойямойя частіше страждають жінки. Серед дітей молодше 15 років вона може



бути спровокована надмірною фізичною активністю або гіпервентиляцією та виявляється у вигляді транзиторних епізодів геміпарезу, у дорослих — у вигляді субкортикальних крововиливів [34]. Для підтвердження діагнозу ангіопатії мойямойя проводять ангіографію. Діагностичні критерії: стеноз внутрішньочерепної частини внутрішньої сонної артерії з біфуркацією та проксимальних сегментів передньої та середньої мозкових артерій, наявність розширених базальних колатеральних судин, зазначені вияви наявні з обох боків [21]. Для лікування проводять хірургічну ревазуляризацію (пряму та непряму). Показання до хірургічного втручання зазвичай — клініка ішемії головного мозку, локальне зниження мозкового кровообігу або перфузійного резерву. Під час прямої ревазуляризації створюють анастомоз між поверхневою скроневою та передньою чи середньою мозковою артерією. Непряма ревазуляризація полягає в розміщенні тканин, що кровопостачаються

зовнішньою сонною артерією (тверда мозкова оболонка, скронева м'яз, епікраніальний апоневроз або поверхнева скронева артерія), на поверхні ішемізованої ділянки [1].

## Висновки

Рідкісні цереброваскулярні захворювання мають різноманітну клінічну картину, можуть маскуватись під інші захворювання, що ускладнює їхню діагностику.

Для правильного встановлення діагнозу потрібна мультидисциплінарна команда.

Ця категорія захворювань потребує чутливішого нейровізуалізаційного обладнання для якомога ранішого встановлення точного діагнозу з метою запобігання розвитку ГПМК.

Є підстави вважати, що при розумінні неспадкових чинників ризику вдасться запобігти великому відсотку ГПМК та своєчасно надати необхідну допомогу в разі його виникнення.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. К., Т. О.;*

*збір та опрацювання матеріалу — Т. О.; написання тексту — О. К., Т. О.; редактування — О. К.*

## Література

- Acker G, Fekonja L, Vajkoczy P. Surgical management of moyamoya disease. *Stroke* AHA. 2018;49:476-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018563.
- Berlit P, Kraemer M. Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):419-24. doi: 10.1111/cei.12221.
- Bersano A, Kraemer M, Burlina A, et al. Heritable and non-heritable uncommon causes of stroke. *J Neurol*. 2021;268(8):2780-807. doi: 10.1007/s00415-020-09836-x.
- Beuker C, Schmidt A, Strunk D, et al. Primary angiitis of the central nervous system: diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;9(11):1756286418785071. doi: 10.1177/1756286418785071.
- Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):34-44. doi: 10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00007.
- Caputi L, Erbetta A, Marucci G, et al. Biopsy-proven primary angiitis of the central nervous system mimicking leukodystrophy: A case report and review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2019;64:42-4. doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.021.
- Chen SP, Wang SJ. Pathophysiology of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Biomed Sci*. 2022;72. doi: 10.1186/s12929-022-00857-4.
- Cleaver J, Teo M, Renowden S, Miller K, Gunawardena H, Clatworthy P. Sneddon syndrome: a case report exploring the current challenges faced with diagnosis and management. *Case Rep Neurol*. 2020;11(3):357-68. doi: 10.1159/000503955.
- Dias A, Núñez Gil JJ, Santoro F, et al. Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel — Part 2. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2019;20(2):153-66. doi: 10.1016/j.carrev.2018.11.016.
- Dörr J, Ringelstein M, Duning T, Kleffner I. Update on Susac syndrome: new insights in brain and retinal imaging and treatment options. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(3):99-108. doi: 10.3233/JAD-132519.
- Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1725-41. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00111-5.
- Erhart DK, Ludolph AC, Althaus K. RCVS: by clinicians for clinicians—a narrative review. *J Neurol*. 2023;270(2):673-88. doi: 10.1007/s00415-022-11425-z.
- French KF, Hoesch RE, Allred J, et al. Repetitive use of intra-arterial verapamil in the treatment of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Clin Neurosci*. 2012;19(1):174-6. doi: 10.1016/j.jocn.2011.06.016.
- Gross CC, Meyer C, Bhatia U, et al. CD8<sup>+</sup> T cell-mediated endotheliopathy is a targetable mechanism of neuro-inflammation in Susac syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):5779. doi: 10.1038/s41467-019-13593-5.
- Guey S, Tournier-Lasserre E, Hervé D, Kossorotoff M. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet*. 2015;16(8):49-68. doi: 10.2147/TACG.S42772.
- Hurford R, Siripurapu R, Emsley HCA, et al. Uncommon causes of ischaemic stroke: how to approach the diagnosis. *Practical Neurology*. 2023;23:35-45. https://pn.bmj.com/content/23/1/35.
- Ioannidis I, Nasis N, Agianniotaki A, Katsouda E, Andreou A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: treatment with multiple sessions of intra-arterial nimodipine and angioplasty. *Interv Neuroradiol*. 2012;18(3):297-302. doi: 10.1177/159101991201800308.
- Jha S, Zeijlon R, Shekka Espinosa A, et al. Clinical management in the takotsubo syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(2):83-93. doi: 10.1080/14779072.2019.1556098.
- Jin H, Qu Y, Guo Z-N, Cui G-Z, Zhang F-L, Yang Y. Primary angiitis of the central nervous system mimicking glioblastoma: a case report and literature review. *Front Neurol*. 2019;10:1208. doi: 10.3389/fneur.2019.01208.
- Kleffner I, Duning T, Lohmann H, et al. A brief review of Susac syndrome. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):35-40. doi: 10.1016/j.jns.2012.05.021.
- Kuroda S, Fujimura M, Takahashi J, Kataoka H, Ogasawara K, Iwama T, Tominaga T, Miyamoto S. Research Committee on Moyamoya Disease (Spontaneous Occlusion of Circle of Willis) of the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan. Diagnostic Criteria for Moyamoya Disease 2021 Revised Version. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2022;62(7):307-12. doi: 10.2176/jns-nmc.2022-0072.
- Müller-Calleja N, Manukyan D, Ruf W, Lackner K. Mechanism of action of hydroxychloroquine in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2016;128(22):5023. doi: 10.1182/blood.V128.22.5023.5023.

23. Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome — An update. *Int J Stroke*. 2020;15(5):484-94. doi: 10.1177/1747493017751737.
24. Rice CM, Scolding NJ. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Pract Neurol*. 2020;20(2):109-14. doi: 10.1136/practneurol-2018-002002.
25. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.
26. Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *The Lancet*. 2012;380(9843):767-77. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60069-5.
27. Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon syndrome: a comprehensive overview. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(8):2098-108. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.013.
28. Scantlebury DC, Prasad A. Diagnosis of takotsubo cardiomyopathy — Mayo Clinic criteria. *Circulation Journal*. 2014;78(9):2129-39.
29. Singh A, Everest S, Nguyen L, Casey B, Bhandari M. Stress-induced cardiomyopathy raising concern for myocardial ischemia. *Cureus*. 2022;14(2):e22091. doi: 10.7759/cureus.22091.
30. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally C, Newby DE, Dawson D. Takotsubo syndrome: pathophysiology, emerging concepts, and clinical implications. *AHA Circulation*. 2022;145(13):1002-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854.
31. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison. *Ann Neurol*. 2016;79(6):882-94. doi: 10.1002/ana.24652.
32. Starmans NLP, van Dijk MR, Kappelle LJ, Frijns CJM. Sneddon syndrome: a comprehensive clinical review of 53 patients. *J Neurol*. 2021;68(7):2450-7. doi: 10.1007/s00415-021-10407-x.
33. Sundaram S, Sylaja PN. Primary angitis of the central nervous system - diagnosis and management. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25(6):1009-18. doi: 10.4103/aian.aian\_368\_22.
34. Svedung Wettervik T, Fahlström M, Wikström J, Enblad P, Lewén A. Editorial: Moyamoya disease — natural history and therapeutic challenges. *Front Neurol*. 2023;14:1270197. doi: 10.3389/fneur.2023.1270197.
35. Wu S, Xu Z, Liang H. Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:215. doi: 10.1186/s13023-014-0215-4.
36. Zhang L, Piña IL. Stress-induced cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2019;15(1):41-53. doi: 10.1016/j.hfc.2018.08.005.

O. O. KOPCHAK, T.A. ODINTSOVA

Private Higher Education Institution «Kyiv Medical University», Kyiv

## Rare non-heritable causes of acute cerebrovascular disorders

Acute cerebrovascular disorder remains one of the main causes of disability and death of the population in developed countries. Among acute cerebrovascular disorders, the ischemic type (approximately 80 % of all cases) is more common than the hemorrhagic type (including intracerebral and subarachnoid hemorrhage). Traditionally, among the risk factors for the development of acute cerebrovascular disorders, we distinguish non-modified factors (age, sex, hereditary predisposition to acute cerebrovascular disorders, congenital heart defects) and modified factors (arterial hypertension, diabetes, hematocrit level, low-density lipoprotein, and cholesterol levels in the blood). However, there is a separate category of risk factors, namely, non-heritable pathology that leads to the development of acute cerebrovascular disorders. This category includes diseases such as primary angitis of the central nervous system, Sneddon's syndrome, reversible cerebral vasoconstriction syndrome, Susac's syndrome, Takotsubo syndrome, and Moyamoya angiopathy. These pathological conditions are characterized by damage to cerebral vessels of different calibers, accompanied by a variety of clinical manifestations (ranging from skin rash and abnormalities in cardiac chambers to mental disorders). These pathological conditions can mimic other diseases, making it challenging to establish a correct diagnosis and provide appropriate treatment to such patients. The diagnosis of these disorders is quite complex and requires the use of neuroimaging methods and, in some cases, a multidisciplinary approach. It is believed that by understanding and recognizing the non-heritable risk factors, we will be able to prevent a significant percentage of acute cerebrovascular disorders in the population and provide timely assistance in case of their occurrence.

**Keywords:** acute cerebrovascular disorder, Sneddon's syndrome, Susac's syndrome, Takotsudo's syndrome, Moyamoya angiopathy.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Копчак ОО, Одінцова ТА. Рідкісні неспадкові причини розвитку гострого порушення мозкового кровообігу. Український неврологічний журнал. 2023;1-4:22-27. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-22.

Копчак ОО, Odintsova TA. (Rare non-hereditary causes of acute cerebrovascular disorder). *Ukrainian Neurological Journal*. 2023;1-4:22-27. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-22>. Ukrainian.



Я.Г. САМІНІН, Л.І. СОКОЛОВА

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Когнітивні та емоційно-афективні розлади в учасників бойових дій із черепно-мозковою травмою (огляд літератури)

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з основних загроз для життя та здоров'я комбатантів. Сучасна парадигма військової справи призводить до прогресивного збільшення поширення травматичного ураження мозку серед учасників бойових дій. Симптомокомплекс, що типово розвивається у цієї групи пацієнтів, може бути представлений емоційною лабільністю, порушеннями сну та пам'яті, невмотивованою втомою, тривожністю, депресією, нападами злості. Обговорюється походження цих симптомів: вияв органічного ураження мозку (дифузне та вогнищеве ураження різних частин мозку) чи функціональне захворювання (розлад, пов'язаний з експозицією психотравмувальної ситуації). Для з'ясування цього проводили детальне дослідження патогенетичних механізмів ЧМТ, оцінку ефективності різних принципів лікування посттравматичної енцефалопатії, дослідження поширення депресії, посттравматичного стресового розладу, деменції, залежностей від вживання психоактивних речовин при травматичному ураженні мозку. На сучасному етапі досліджень у сфері нейротравматології вважається загальноприйнятим той факт, що ЧМТ або її наслідки можуть виявлятися психічною симптоматикою. Однак не можна заперечувати роль інших причинних чинників у патогенезі психічних розладів у військовослужбовців, таких як спадковість, вплив довкілля, нездоровий спосіб життя, супутні соматичні та неврологічні захворювання. Поширеність нейропсихологічних розладів при ЧМТ значно відрізняється згідно із літературними даними, що потенційно може бути пов'язано з різною методологією оцінки психологічних показників та різним підходом до формування досліджуваних груп пацієнтів. Визначення етіології психологічної симптоматики комбатантів із ЧМТ та віднесення її до категорії травма-асоційованих психічних розладів чи інтерпретація симптоматики як наслідок органічного ураження центральної нервової системи є дискусійним питанням, що потребує проведення досліджень і потенційно може поліпшити підходи до лікування та реабілітації військовослужбовців. Корекція наслідків легкої ЧМТ є одним із основних завдань при реабілітації легкопоранених комбатантів, а корекція когнітивних, поведінкових та емоційних розладів може суттєво підвищити якість життя цієї групи пацієнтів.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, посткомозійний синдром, посттравматична енцефалопатія, посттравматичний стресовий розлад, когнітивні розлади, порушення пам'яті, лобна психіка.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з основних загроз для життя та здоров'я комбатантів. Сучасна парадигма військової справи призводить до прогресивного збільшення поширення травматичного ураження мозку серед учасників бойових дій [71]. Симптомокомплекс, що типово розвивається у цієї групи пацієнтів, може бути представлений емоційною лабільністю, порушеннями сну та пам'яті, невмотивованою втомою, тривожністю,

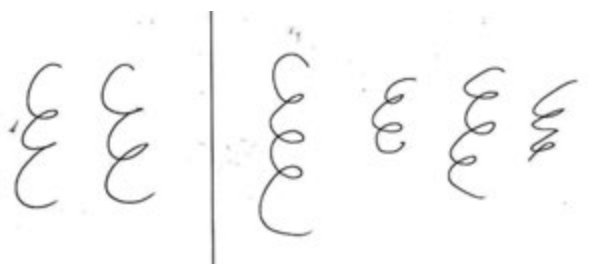
депресією, нападами злості. Обговорюється походження цих симптомів: вияв органічного ураження мозку (дифузне та вогнищеве ураження різних частин мозку) чи функціональне захворювання (розлад, пов'язаний з експозицією психотравмувальної ситуації) [34]. Для з'ясування цього проводили детальне дослідження патогенетичних механізмів ЧМТ [40], оцінку ефективності різних принципів лікування посттравматичної енцефалопатії [53], дослідження поширення депресії [68], посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [32], деменції [76], залежностей від вживання психоактивних речовин

Стаття надійшла до редакції 2 жовтня 2023 р.

[10] при травматичному ураженні мозку. На сучасному етапі досліджень у сфері нейротравматології вважається загальноприйнятим той факт, що ЧМТ або її наслідки можуть виявлятися психічною симптоматикою. Однак не можна заперечувати роль інших причинних чинників у патогенезі психічних розладів у військовослужбовців, таких як спадковість, вплив довкілля, нездоровий спосіб життя, супутні соматичні та неврологічні захворювання.

Поширеність нейропсихологічних розладів при ЧМТ значно відрізняється згідно із літературними даними, що потенційно може бути пов'язано з різною методологією оцінки психологічних показників та різним підходом до формування досліджуваних груп пацієнтів. Визначення етіології психологічної симптоматики комбатантів із ЧМТ та віднесення її до категорії травма-асоційованих психічних розладів чи інтерпретація симптоматики як наслідок органічного ураження центральної нервової системи є дискусабельним питанням, що потребує проведення досліджень і потенційно може поліпшити підходи до лікування та реабілітації військовослужбовців. Корекція наслідків легкої ЧМТ є одним із основних завдань при реабілітації легкопоранених комбатантів, а корекція когнітивних, поведінкових та емоційних розладів може суттєво підвищити якість життя цієї групи пацієнтів.

Черепно-мозкова травма — це порушення нормального функціонування головного мозку в результаті удару, вибуху, поштовху або проникного поранення голови [15]. Цей вплив опосередковується низкою механізмів, серед яких основну роль відіграють запалення, оксидативний стрес, ексайтотоксичність і структурні зміни мозку [50]. Процес запалення розпочинається з появи в екстрацелюлярному просторі молекулярних патернів, пов'язаних із пошкодженням (DAMPs), що призводить до залучення імунних клітин мікроглії (зокрема в умовах пошкодження в мозковій речовині визначається прозапальний M1-підтип мікроглії [64]). Мікроглія виділяє прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1, інтерлейкін-12, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерферон- $\gamma$ ), рекрутуючи нові імунокомпетентні мікрогліальні клітини [28]. Патогенетичний каскад може підтримуватися за механізмом позитивного зворотного зв'язку. Короткотривале нейрозапалення може мати нейропротекторну дію, але його хронізація згубно впливає на мозкову речовину [26]. При запаленні підвищується проникність гемато-енцефалічного бар'єра як вияв дії прозапальних цитокінів. Одними із наслідків запальних процесів є виснаження природних антиоксидантних систем та оксидативний стрес [11]. Руйнування нейронів призводить до вивільнення великої кількості глутамату та гіперактивації екстрасинаптичних NMDA-рецепторів [55, 74]. Це спричиняє каскад внутрішньоклітинних взаємодій, який завершується гіперкальцієвим пошкодженням клітини й апоптозом [2]. Окрім змін на мікроструктурному рівні,



**Рис. 1.** Тест із «кільцями Лурії», що демонструє персеверування. При спробі повторити малюнок, зображений дослідником, який має три повторювані елементи (ліворуч від лінії), пацієнт схильний до зображення надмірної кількості повторюваних елементів (праворуч від лінії)

Особисті спостереження (грудень 2022 р., м. Київ)

травматичне ураження мозку на макроструктурному рівні спричиняє пошкодження певних кіркових полів, центрів або ядер, що призводить до вогнищевого неврологічного дефіциту [18]. З огляду на статистику щодо ураження частин головного мозку (потилична частка — 3,1 %, лобна частка — 33,3 %, скронева частка — 26,0 %, тім'яна частка — 6 %, мозочок — 5,2 %, інші — 26,4 % [6, 8, 45]) можна припустити переважне травматичне ураження лобної та скроневої часток головного мозку. Це пояснює численні випадки тривалих когнітивних та емоційно-афективних наслідків травматичного ураження мозку.

#### Наслідки вогнищевих уражень лобної частки головного мозку

Вогнищеве ураження лобної частки головного мозку виявляється великим спектром емоційно-афективних порушень:

1. Абулія — відсутність ініціативи та спонтанності, що супроводжується сповільненістю мислення і притупленням емоційних реакцій [75].
2. Апатія — стан зниженої мотивації за умов нормальної уваги, когнітивних можливостей і настрою [44].
3. Брак інтересу до навколишніх подій.
4. Конфабуляції — утворення спогадів про неіснуючі події за відсутності наміру щодо обману або фальсифікації [23].
5. Персеверативні реакції на подразник (повторювана вербальна або невербальна відповідь навіть після припинення дії подразника (рис. 1) [5].
6. Нездатність стійко підтримувати визначену програму поведінки (послідовно досягати цілі), схильність до рухової непостійності й метушливості, дезорганізована та непослідовна поведінка й думки.
7. «Утилізаційна» поведінка — неможливість протистояти бажанню одразу використати предмет, що є в доступі, за його прямим призначенням. Наприклад, при потрапленні до рук окулярів





Рис. 2. «Утилізаційна» поведінка

Morris JG, Grattan-Smith PJ. *Manual of Neurological Signs*. New York; 2015 (online edn, Oxford Academic, 1 July 2016), <https://doi.org/10.1093/med/9780199945795.001.0001>, accessed 11 Aug. 2023.

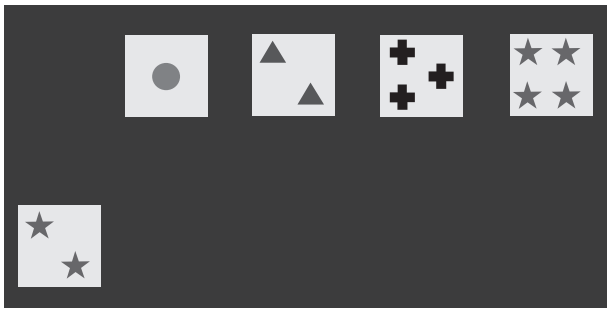


Рис. 3. Дизайн тесту з вісконсінськими картками (Wisconsin Card Sorting Test)

одразу їх надягнути, навіть якщо це не потрібно [29]. Інколи схожий поведінковий патерн називають «стимул-пов'язаною» поведінкою, загострюючи увагу на тому, що для пацієнта вирішальним є сам факт наявності стимулу (у наведеному прикладі це окуляри), а власні потреби вилучені з алгоритму прийняття рішень через ушкодження лобної частки [17] (рис. 2).

8. Синдром «залежності від довкілля», або синдром Зеліга (синдром названо на честь однойменного фільму режисера Вуді Алена, в якому головний герой перевертілювався відповідно до вигляду або вподобань співрозмовника) — втрата власної автономності та повне покладання на зовнішні обставини або підказки оточуючих у прийнятті рішень і поведінці [48].
9. Нездатність до зміни програми поведінки як адаптації до нової інформації. Наприклад, пацієнту повідомляють про наявність виразки шлунка і необхідність дотримуватися дієти, але він не може змінити харчової поведінки.
10. Відсутність поведінкової стриманості, у тяжких випадках — ризикована поведінка (зловживання алкоголем і наркотиками, водіння автомобіля у нетверезому стані, нехтування правилами

дорожнього руху, схильність до незахищених сексуальних контактів, імпульсивне витрачання грошей, схильність до участі у бійках тощо).

11. Поведінкове розгальмування як результат негального задоволення певної потреби (гіперсексуальність, гіперфагія тощо) без урахування минулого досвіду чи ймовірних наслідків [30].
12. Неспокій і ажитація.
13. Гіпоманія.
14. Соціально неприйнятна поведінка, у найтяжчих випадках — роздягання у громадських місцях, кидання їжею, випорожнення та розмазування фекалій, сечовипускання у громадських місцях тощо.
15. Морія.
16. Характерологічні особливості, зокрема нетактовність, хвалькуватість, примхливість, агресивність і дратівливість.
17. Зниження емпатії (людина може стати егоїстичною або мстивою). Якщо до цього пацієнт працював із публікою (наприклад, був лектором), то може погіршитися можливість адаптувати виступ до аудиторії, відчувати потреби або невдоволення слухачів.
18. Виникнення настрою, що не відповідає ситуації (наприклад, відчуття страху під час радісної події).
19. Емоційна нестриманість — поява емоцій, надмірних щодо подразника, наприклад, невгамований плач при згадці про давно загублену річ або дуже сильний сміх після почутого жарту [9].
20. Обмеження діапазону емоцій, які здатен відчувати пацієнт (емоційна притупленість).
21. Ейфорія.

*Когнітивні розлади при травматичному ушкодженні лобної частки:*

1. Порушення уваги.
2. Порушення пам'яті на поточні події.
3. Порушення здатності переключатися між різними завданнями при вирішенні певної проблеми («set-shifting»). Здатність до переключення між завданнями можна оцінити в тесті з вісконсінськими картками (WCST) (рис. 3). Пацієнту надають картки, які необхідно відсортувати. У тесті не визначено, за якою ознакою це слід робити. Пацієнт має лише зворотний зв'язок у вигляді позначок «правильно» чи «неправильно». З часом він усвідомлює, що картки необхідно сортувати, наприклад, за кольором, але під час тесту ознака, за якою сортують картки, постійно змінюється. Відповідно досліджуваний постійно підлаштовується під змінювані умови. Оцінка тесту в оригінальному вигляді є досить складною, але нині її виконують переважно за допомогою комп'ютерної програми, яка дає кількісну оцінку здатності пацієнта до переключення. Існують достовірні дані, що ураження лобної частки може суттєво порушити зазначений когнітивний процес [19].
4. Порушення здатності до абстрагування.

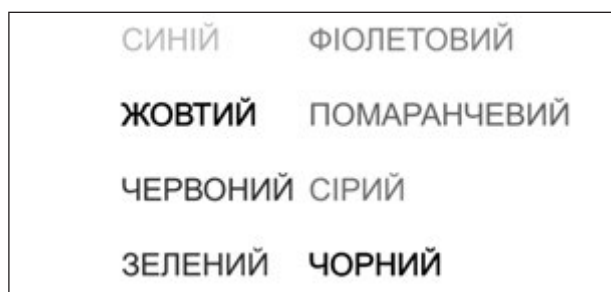


Рис. 4. Тест Струпа

5. Порушення здатності до «реакції гальмування» (можливість припинити певну діяльність, якщо нові зовнішні умови роблять її непотрібною або неадекватною, наприклад, можливість зупинитися при переході вулиці, якщо з-за рогу несподівано виїхав автомобіль) [73]. Для дослідження цієї виконавчої функції можна застосувати тест Струпа (рис. 4): пацієнту спочатку пропонують прочитати наведені слова, потім назвати послідовно кольори, якими зображені слова. Постраждали з ушкодженням лобної частки можуть мати значні труднощі з виконанням другої частини завдання («ефект Струпа») через неможливість «гальмування» попереднього патерну читання.

6. Вербальна та дизайнерська спритність [7]. Спритність мови — це здатність назвати достатню кількість слів, що починаються на певну літеру. Цей процес називають фонемічною мовною спритністю. Існує також поняття семантичної мовної спритності — здатність назвати достатню кількість слів, об'єднаних в якусь категорію, наприклад, тварин. Аналогічні можливості мозку щодо невербального підбору предметів (наприклад, можливість зображувати неповторювані геометричні конструкції з ліній і точок) називається дизайнерською, або невербальною, спритністю. Вербальна спритність втрачається переважно при лівопівкульних лобних вогнищах, дизайнерська — однаково страждає як при правопівкульних, так і при лівопівкульних ураженнях. Дизайнерську спритність визначають під час оцінки шкали «система виконавчих функцій Деліса—Каплана». Пацієнту пропонують намалювати на кожному з трьох бланків (рис. 5) протягом 60 с максимальну кількість малюнків, що задовольняють певні умови (кількість ліній — чотири, з однієї точки виходить не більше двох ліній тощо) які детально пояснюють (рис. 6). Підраховують кількість малюнків, віднімають неправильні дизайни (однакові та намальовані з порушенням умов) (рис. 7). Це і є чисельним вираженням невербальної спритності пацієнта. Виявлено статистично значуще зменшення здатності до зазначених когнітивних процесів у пацієнтів з ураженнями лобної частки.

7. Нездатність до розробки стратегії та завчасного планування (наприклад, пацієнт не може

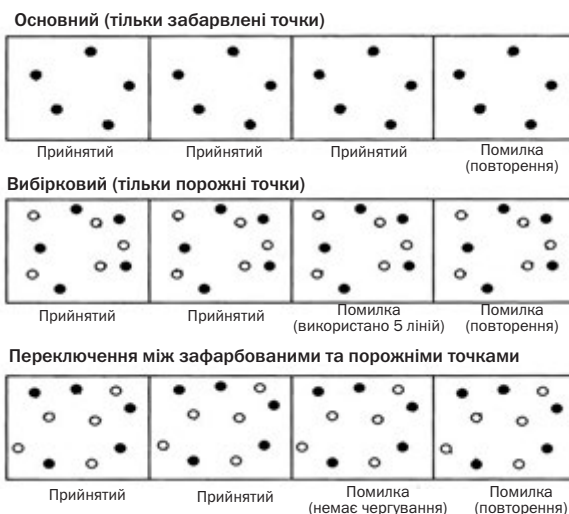


Рис. 5. Бланк для тесту на здатність до невербальної (дизайнерської) спритності

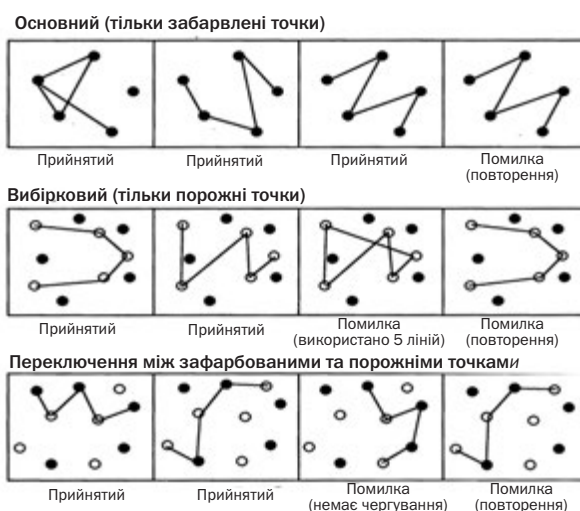


Рис. 6. Заповнений бланк для тесту на здатність до невербальної (дизайнерської) спритності

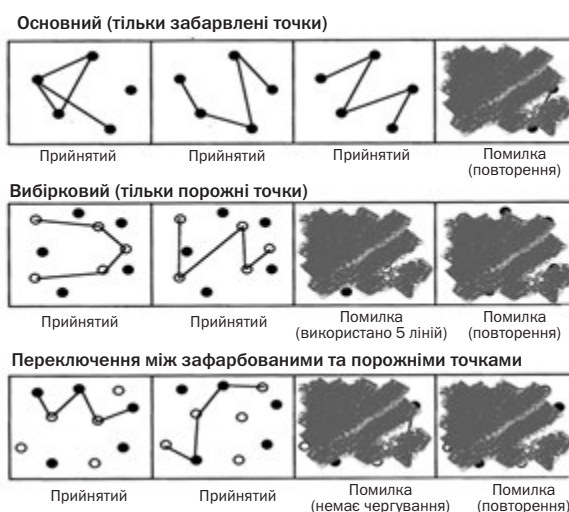
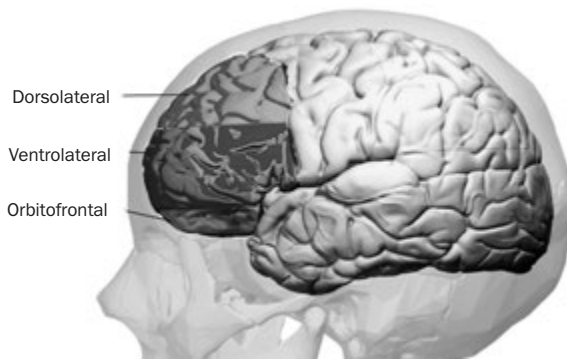


Рис. 7. Заповнений бланк для тесту на здатність до невербальної (дизайнерської) спритності: сірим відзначено дизайни, які не відповідають умовам тесту. Наявні 7 унікальних дизайнів





**Рис. 8.** Орбітофронтальна, вентролатеральна, дорзолатеральна кора

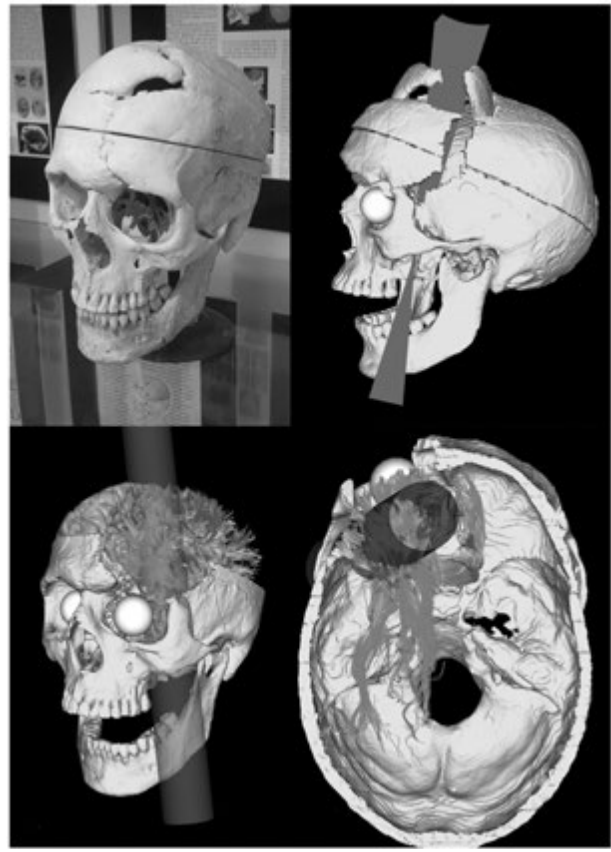
El-Baba RM, Schury MP. Neuroanatomy, Frontal Cortex. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. [Figure, Prefrontal cortex. Image courtesy O. Chaigasame] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554483/figure/article-21970.image.f2>.

самостійно зібрати необхідні речі перед подорожжю) [77].

8. Нездатність розуміти послідовні в часі події та їхні причинно-наслідкові зв'язки [35].

Наведені емоційно-афективні та когнітивні порушення зазвичай виявляються переважанням того чи іншого компонента, тому виділяють підтипи синдрому лобної частки, що має важливе значення, оскільки патерн нейропсихологічних порушень у типовому випадку може вказувати на уражену зону кори. Більшість авторів розділяють синдром ураження лобної частки на три синдроми:

1. Синдром ураження орбітофронтальної кори (орбітофронтальний синдром), що залучає поля Бродмана 10, 11, 12, 47 [36] (рис. 8), може виявлятися поведінковим розгальмуванням (зокрема гіперсексуальністю), гіпоманією, морією, руховим неспокоєм, ризикованою поведінкою, імпульсивністю, соціально неприйнятною поведінкою, емоційною лабільністю та нестриманістю емоцій [58]. Історичним прикладом цього синдрому є історія американського будівельника Фінеаса Гейджа, який у 1848 р. отримав травму, що призвела до майже повного uszkodження лівої лобної частки [58] (рис. 9). Зміни в характері пацієнта (за свідченням друзів пацієнта: «Ця людина — більше не Гейдж») привернули увагу дослідників до ролі лобної частки у когнітивних процесах.
2. Синдром ураження конвексимальної префронтальної кори (синдром ураження дорзолатеральної префронтальної кори), що залучає поля Бродмана 9 і 46 [57] (див. рис. 7) може виявлятися апатико-абулічним синдромом, нестачею інтересу до навколишніх подій, нездатністю до планування та переключення між когнітивними завданнями, порушенням пам'яті та уваги. Цей симптомокомплекс інколи набуває феноменологічних ознак депресії через виразність абулії



**Рис. 9.** Реконструкція ураження мозку Фінеаса Гейджа

Van Horn JD, Irimia A, Torgerson CM, Chambers MC, Kikinis R, et al. Mapping connectivity damage in the case of Phineas Gage. PLOS ONE. 2021;7(5):e37454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037454>.

та апатії, тобто виникає феномен псевдодепресії. Зазначені симптомокомплекси перебувають, з огляду на їхню клінічну симптоматику, в антагоністичних зв'язках один з одним.

3. Медіальний фронтальний синдром. Його ключовими ознаками є зниження рівня активної діяльності аж до акінетичного мутизму та ігнорування голоду й спраги.

Деякі автори виділяють інші підтипи синдрому лобної частки (медіобазальний фронтальний, базальний фронтальний, премоторний, ураження кори «спереду від моторної зони» [1]), але їхній опис певною мірою позбавлений клінічної специфічності та є сукупністю зазначених вище симптомів.

#### **Наслідки вогнищевого ураження скроневої частки головного мозку**

При ураженні скроневої частки може виникати значна кількість когнітивних та емоційно-афективних порушень:

1. Гіперактивація або «захоплення» мигдалини («amygdala hijack») — це реакція за типом «бий або біжи» на зовнішній загрозливий подразник, виразність якої є неспівставною з

інтенсивністю подразника. Походження цього феномена пов'язане з особливостями функціонування аферентних систем головного мозку. Інформація (зорова, слухова тощо) переважно через таламус надходить у кору великих півкуль, обробляється первинними, вторинними і третинними кірковими полями, від яких розпочинається еферентний (руховий або інший) шлях, що є адекватною реакцією на подразник, яку може спостерігати дослідник. Наприклад, досліджуваному до рук кладуть курча, він розуміє контекст ситуації і повертає курча до курника, не причинивши йому шкоди. Так зреагує більшість людей на цю ситуацію. Однак загальна схема інформаційного потоку має ще один шлях — частина інформації потрапляє до мигдалеподібного тіла, яке може ініціювати виникнення певних програм поведінки за пришвидшеним екстремальним механізмом. Приклад такої нормальної «емоційної» гіперактивності: пацієнту несподівано до рук потрапляє павук великого розміру ще до того, як неокортекс зможе повною мірою оцінити предмет, що потрапив до рук, зазвичай людина викине павука, це супроводжуватиметься тахікардією, тахіпноє, підвищенням артеріального тиску, мідріазом тощо. Потім пацієнт підніме «павука» з підлоги та зрозуміє, що це була просто реалістична іграшка. Цей приклад демонструє роль мигдалеподібного тіла в реалізації програми поведінки поза неокортексом [52]. Поведінка зі схильністю до «захоплення» мигдалиною керівної ролі у виборі програми поведінки може бути наслідком вогнищевого ураження скроневої частки, а саме мигдалеподібного тіла. Цей розлад характеризується тріадою особливостей: 1) різкий, миттєвий початок; 2) сильна емоційна реакція; 3) розуміння, що така поведінка була недоречною.

2. Порушення здатності до прийняття рішень зі схильністю до ризикованої та імпульсивної поведінки.
3. Надмірна настороженість, що може проявлятися сукупністю: 1) поведінкових розладів (наприклад, здригання всім тілом при гучному звуці); 2) емоційних порушень (страх, паніка); 3) вегетативних розладів (пітливість, тахікардія) [40].
4. Тривожність.
5. Депресія.
6. Порушення соціальних взаємодій, пов'язане з неможливістю зчитувати емоційні реакції, зокрема страх іншої людини (описано для двобічного ураження мигдалини) [14].
7. Набута неможливість відчувати страх або переляк [22].
8. Періодичний вибуховий розлад. Цей стан представлений періодичними нападами словесної агресії (істерики, сварки, гнівні тиради) або фізичної агресії (бійка або напад на людину чи

тварину). Найчастіше акти агресії не закінчуються фізичною шкодою для постраждалих, але можливі й деструктивні епізоди із завданням шкоди майну, здоров'ю чи загибеллю постраждалих [4].

9. Синдром Клюв'єра—Бюсі — рідкісний симптомокомплекс, що може виникнути при двобічному ураженні медіобазальних відділів скроневої частки і охоплювати: 1) розлади харчової поведінки (гіпероралізм — намагання помістити предмети в рот або облизувати їх для вивчення, нервова булімія — компульсивне переїдання з подальшим викликом блювання, гіперфагія — поклик до споживання великої кількості їжі або неїстівних продуктів, спотворення смаку або пікацизм (більш відомим є латинський термін «*pica chlorotica*») — бажання їсти неїстівні речі, наприклад, волосся, глину, крейду, папір тощо [63]; 2) розгальмовану статеву поведінку, зокрема нав'язливу мастурбацію або схильність до проміскуїтету; 3) зорову агнозію; 4) зниження рівня емоцій, наприклад, відсутність страху й агресії; 5) зміни вроджених дослідницьких програм поведінки зі схильністю до торкання до всіх предметів у полі зору [33, 37].
10. Обговорюється питання взаємозв'язку між вогнищевим ураженням скроневої частки та розвитком таких психічних розладів, як панічний розлад, ПТСР, фобії, розлади особистості, великий депресивний розлад, біполярний афективний розлад, розлади спектра аутизму тощо.
11. Порушення пам'яті пов'язане з дисфункцією гіпокампа як медіобазального відділу скроневої частки. Наука про пам'ять завдячує значним проривом у знаннях фундаментальним дослідженням Г. Еббінгауза (1885) [20] та Г. Мюллера і А. Пільзекера (1900) [46], які виявили існування й властивості короточасної і тривалої пам'яті. Подальші роботи виявили нервовий центр, що є своєрідною «лійкою» та пропускає крізь себе частину короткотривалої пам'яті, роблячи її довготривалою (процес консолідації пам'яті). Вогнищеве ураження гіпокампа продемонстровано на трагічному прикладі пацієнта Генрі Молісона, більш відомого як «пацієнт Г.М.» (1926—2008) [16, 65]. Це ураження охоплювало повну неможливість консолідації нової пам'яті після двобічного вогнищевого ураження гіпокампа та значну ретроградну й антероградну амнезію щодо моменту ушкодження гіпокампа. Основою клінічної картини пацієнта була фіксаційна амнезія за збереження інших когнітивних доменів (пацієнт мав високий загальний рівень інтелекту, хорошу здатність до калькулії і такого складного когнітивного процесу, як розуміння гумору, тощо), але він забував буквально все, що відбулося кілька хвилин тому через неможливість до консолідації, і його пам'ять оновлювалась (фіксаційна амнезія). Схожа клінічна картина

продемонстрована у фільмі *Memento* режисера Крістофера Нолана (хоча фільм є художнім, він визнається багатьма експертами в науці про пам'ять як достовірне зображення зазначеного розладу [67]). Особистість лікаря, що спостерігав клінічний випадок Г.М. протягом багатьох років, пацієнт забував щоразу через кілька хвилин і потім знайомився з ним заново. Виявлено, що не всі види пам'яті пов'язані з гіпокампом. Наприклад, Г.М. після отриманого ушкодження мав змогу навчитися вирішувати складні логічні завдання, що потребують сотні повторень, і хоча Г.М. не пам'ятав цих тренувань, на свій подив він міг вирішити складне завдання з першого разу як професіонал, що тренувався сотні разів перед цим. Крім того, Г.М. у певний момент життя зміг досягнути емоційний факт і запам'ятати те, що його батьки померли від старості, хоча він думав, що це ще 1953 р. (рік оперативного втручання, що спричинило його стан). Те саме стосується «пам'яті», що існує у сфері праксису. При однібічному вогнищевому ураженні гіпокампа не відбувається виразних змін пам'яті через можливість функціонування контралатерального гіпокампа.

#### **Особливості когнітивних та емоційно-афективних порушень при різних типах черепно-мозкової травми**

Поняття травматичного ураження мозку охоплює порушення від легкої травми без макроструктурних змін мозкової речовини до грубих уражень значних масивів мозкової тканини з розвитком вторинних внутрішньочерепних чинників ушкодження (ішемія мозкової тканини, інфаркт мозку, підвищення внутрішньочерепного тиску, гідроцефалія, набряк мозку, вторинний дислокаційно-стовбуровий синдром) і вторинних позачерепних чинників ушкодження (артеріальна гіпотензія, гіпоксична гіпоксія (при поєднаній травмі з розвитком пневмотораксу), гемічна гіпоксія (при супутній крововтраті), гіперкапнія (при обструкції дихальних шляхів), гіпокапнія (як результат корекції внутрішньочерепної гіпертензії в пацієнта, який перебуває на штучній вентиляції легень), гіпернатріємія (як результат неадекватного застосування манітолу або гіпертонічного розчину NaCl), гіпонатріємія (для ЧМТ описано виникнення синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону [78]), центральна гіпертермія, гіперглікемія, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання). За ступенем тяжкості виділяють легку ЧМТ (відповідає клінічним формам струсу головного мозку та забою головного мозку легкого ступеня), середньотяжку ЧМТ (забій головного мозку середнього ступеня, підгостре і хронічне стиснення головного мозку), тяжку ЧМТ (забій головного мозку важкого ступеня, дифузне аксональне ураження, гостре стиснення головного мозку). Цей спектр станів та ускладнень з погляду



**Рис. 10.** Малюнок, зроблений пацієнтом зі струсом мозку (солдат іноземного легіону, що постраждав під час артилерійського обстрілу), який детально пояснює порушення зору (зі слів пацієнта — «нечіткість зору або поява ореола навколо предметів, які споглядаються»).

Особисте спостереження (серпень 2023 р.)

їхніх когнітивних та емоційно-афективних наслідків має бути доповнений тим фактом, що епізод ЧМТ часто є травматичним досвідом для пацієнта, а отже, сам досвід може бути потенційною причиною тривалих психологічних порушень психогенної природи. Цей факт набуває особливого значення при отриманні ЧМТ під час воєнних дій.

Клініка легкої ЧМТ представлена минущою втратою свідомості (від кількох секунд до кількох хвилин), головним болем, сплутаністю свідомості, запамороченням, відчуттям нечіткості зору (рис. 10) або втомленості очей, дзвоном у вухах, неприємним присмаком у роті, втомою, порушенням сну, змінами поведінки й настрою, проблемами з пам'яттю та концентрацією уваги. Середньотяжка і тяжка ЧМТ може виявлятися тими самими симптомами, а також головним болем, який посилюється або не зникає, повторним блюванням або нудотою, судомами, однібічним або двобічним мідріазом, порушенням мови, слабкістю або онімінням кінцівок, порушенням координації рухів, прогресивним порушенням свідомості, збудженням.

Зазвичай клініка легкої ЧМТ описується комбінантами як «контузія». Нерідко під цим терміном постраждалі розуміють тремтіння, плач, серцебиття, пітливість, страх, нав'язливі спогади або уникання згадок про вибух, що спричинив травму. Термін «контузія» є багатозначним, оскільки він відображує як факт механічного ушкодження (повітряної, водяної чи звукової хвилі, удару об землю чи воду тощо) [3], так і психопатологічний аспект стану постраждалого. Зокрема ця особливість відображена в історичному терміні «снарядний шок», що передував терміну «контузія» та був запропонований англійським психологом Чарльзом Мейерсом для описання клініки ураження англійських солдат у результаті артилерійського обстрілу під час Першої світової війни [51].

#### **Диференційна діагностика з основними психогенними порушеннями, що можуть виникнути внаслідок мінно-вибухової травми**

Розглянемо типові психогенні розлади, що можуть виникнути при мінно-вибуховій травмі, в порядку їхнього розвитку від найбільш ранніх

(упродовж хвилин після травми) до віддалених (через роки після травми) наслідків.

*Початок одразу після травми та тривалість епізоду до 72 год*

### 1. Бойова стресова реакція

Це очікувана, тимчасова нормальна емоційна, когнітивна, поведінкова, вегетативна, фізична та психічна відповідь комбатанта на одноразову надзвичайну подію, що відбувається під час бою (поранення, загибель побратима, травматична ампутація кінцівки тощо).

### 2. Оперативна стресова реакція

Це подібна психічна реакція у відповідь на повторні стресові ситуації, що виникають у бойових умовах (проживання у шанцях, катування, перевтома, неодноразова загроза життю та здоров'ю, депривація сну тощо).

Клінічні вияви можуть бути представлені тривогою, страхом, дефіцитом уваги, пам'яті, смутком, неможливістю заснути та підтримувати сон, гнівом, дратівливістю. Загальна ознака симптомів, що супроводжують бойову та оперативну стресову реакцію, — повний регрес упродовж 72 год. Цей стан не вважають захворюванням чи патологією та інтерпретують як нормальну відповідь психіки людини на надзвичайно сильний стресогенний чинник [61].

*Початок одразу після травми та тривалість епізоду до 1 міс*

### 3. Гостра реакція на стрес

Гостра реакція на стрес — це розлад, що характеризується розвитком тимчасових емоційних, когнітивних і поведінкових симптомів (наприклад, яскраві спогади про травматичну подію, уникнення подразників, пов'язаних із травматичною подією, постійний стан гіперзбудження тощо) у відповідь на винятковий стресовий чинник (нешасний випадок, зґвалтування тощо) або на надзвичайно раптову й загрозливу зміну соціального становища (втрата сім'ї внаслідок війни тощо). Такий розлад може виникнути відразу після травми і зберігатися не менше 2 днів та не більше місяця. Гостра реакція на стрес має значну кількість синонімів, які згадано в літературних джерелах: гостра стресова реакція, гостра кризова реакція, психічний шок, кризовий стан. Розлад поєднує ознаки бойової та оперативної стресової реакції та гострого стресового розладу (див. нижче).

*Початок через 3 дні після травми та тривалість епізоду до 1 міс*

### 4. Гострий стресовий розлад

Для діагностики цього стану мають бути наявними п'ять діагностичних критеріїв (від А до Е) відповідно до критеріїв DSM-5<sup>1</sup>:

А. Досвід фактичної смерті чи її загрози, серйозної травми або сексуального насильства одним (або більше) із таких способів:

- 1) Безпосередній досвід переживання травматичної події (подій).
  - 2) Очевидець події (подій), яка сталася з іншою людиною.
  - 3) Дізнатися, що травматична подія (події) сталася із близьким родичем або другом. Якщо йдеться про смерть чи загрозу життю родича або друга, події (подія) повинні мати насильницький або випадковий характер.
  - 4) Повторювана або екстремальна експозиція до неприємних подробиць травматичної події (подій) (наприклад, рятувальники, які збирають людські останки, поліціанти, які неодноразово засвідчують подробиці знуцання над дітьми).
- Примітка:* критерій А4 не застосовують, якщо експозиція/переживання відбувалися через електронні медіа, телебачення, фільми чи зображення, крім випадків, пов'язаних із роботою.

В. Наявність дев'яти (або більше) із перелічених нижче симптомів із будь-якої з п'яти категорій (інтрузії<sup>2</sup>, негативний настрій, дисоціації<sup>3</sup>, уникання, збудження, які виникли або погіршилися після того, як відбулася травматична подія (події)).

#### 1) Інтрузивні симптоми:

- Рекурентні, мимовільні та інтрузивні гнітючі спогади про травматичну подію (події).
- Примітка:* у дітей можуть спостерігатися повторювані ігри, в яких вони виражають певні теми або аспекти травматичної події (подій).
- Рекурентні гнітючі сновидіння, зміст або переживання у сновидіннях пов'язані з травматичною подією (подіями).
- Примітка:* у дітей можуть бути страшні сновидіння без впізнаного змісту.
- Дисоціативні реакції (наприклад, флешбеки<sup>4</sup>), під час яких особа відчувається або діє так, ніби травматична подія (події) відбувається знову (найекстремальніший вияв цього типу реакції — повна втрата усвідомлення наявного оточення).
- Примітка:* у дітей під час гри може відбуватися специфічне відтворення травматичної події.

<sup>2</sup> Інтрузія (у перекладі з латини — *виштовхую*) — повторювані виринання, вторгнення та поява певних переживань, що існують у вигляді нав'язливих думок або сновидінь і можуть спричинити поведінкові, емоційні та соматичні зміни.

<sup>3</sup> Дисоціація — захисний психологічний механізм, суть якого полягає в дезорганізації діяльності між різними психічними сферами, що переважно виявляється у вигляді відчуття відчуженості від власного тіла або навколишнього світу (відчуття того, що «події, які відбуваються, насправді відбуваються з кимось іншим», відчуття нереальності оточуючого світу, сповільненості часу тощо; дисоціація у сфері пам'яті виявляється «захисною» амнезією — так звана дисоціативна амнезія, тобто стан відчуженості від власних спогадів).

<sup>4</sup> Флешбек (англ. *flashback* — спогад, ретроспектива) — явище, за якого в людини виникають раптові, зазвичай сильні, повторні переживання минулого досвіду або його елементів.

<sup>1</sup> Діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів п'ятого перегляду, 2013 (англ. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders).



- Інтенсивний або тривалий психологічний дистрес під час експозиції до внутрішніх чи зовнішніх сигналів, які нагадують певний аспект травматичної події (подій).
  - 2) *Негативний настрої*
  - Стійка нездатність переживати позитивні емоції (наприклад, нездатність відчувати щастя, задоволення або любов).
  - 3) *Дисоціативні симптоми*
  - Змінене відчуття реальності оточення чи себе (наприклад, бачення себе з погляду іншого, приголомшення, відчуття сповільнення плину часу).
  - Нездатність пригадати важливий аспект травматичної події (подій) (через дисоціативну амнезію, а не інші чинники (ЧМТ, вплив алкоголю або наркотиків)).
  - 4) *Симптоми уникання*
  - Намагання уникнути гнітючих або тісно пов'язаних із травматичною подією (подіями) спогадів, думок чи відчуттів.
  - Намагання уникнути зовнішніх нагадувань (людей, місць, розмов, занять, предметів, ситуацій), які спричиняють гнітючі спогади, думки чи відчуття, що стосуються травматичної події (подій) або тісно з нею пов'язані.
  - 5) *Симптоми збудження*
  - Порушення сну (наприклад, труднощі із засинанням, підтриманням сну або неспокійний сон, що не приносить відчуття оновлення).
  - Дратівлива поведінка та вибухи гніву (після незначної провокації або за її відсутності), які зазвичай виявляються вербальною або фізичною агресією щодо людей або предметів.
  - Надмірна пильність<sup>5</sup>.
  - Проблеми із зосередженням.
  - Перебільшена реакція здригання<sup>6</sup>.
- C. Тривалість порушення (симптоми критерію B) становить від 3 днів до 1 міс.
- Примітка:* симптоми зазвичай виникають відразу після травми, але для того, щоб відповідати критеріям розладу, вони мають тривати щонайменше від 3 днів до 1 міс.
- D. Порушення спричиняє клінічно значущий дистрес або погіршення в соціальній, професійній чи інших важливих сферах функціонування.
- E. Порушення не можна пояснити фізіологічним впливом речовини (наприклад, лікарським засобом, алкоголем) чи іншим медичним станом

<sup>5</sup> Надмірна пильність (гіперпильність або надпильність) — надмірний контроль і переоцінка оточуючих загроз (наприклад, нав'язлива повторна перевірка стану автомобіля при вирушенні в дорогу).

<sup>6</sup> Перебільшена реакція здригання (посилений орієнтувальний рефлекс, чотиригорбковий рефлекс, стартл-реакція, реакція генералізованої моторної активації) — реакція, що може бути представлена здриганням, скрикуванням, зскакуванням у відповідь на несподіваний звук, спалах світла та дотик. Нерідко елементи цього феномену виявляються у вигляді здригання усім тілом при викликанні глибоких рефлексів під час оцінки неврологічного статусу.

(наприклад, легкою ЧМТ), а також короткочасним психотичним розладом.

Гострий стресовий розлад на відміну від бойової та оперативної стресової реакції вважається патологічним станом і може бути предиктором розвитку ПТСР у майбутньому [27].

*Початок від 1 міс після травми та тривалість епізоду до 3 міс*

### 5. Гострий посттравматичний стресовий розлад

Цей стан характеризується сукупністю психопатологічної симптоматики, що існує в термін від 1 до 3 міс після травми [12]. Для діагностики стану мають бути наявні 8 діагностичних критеріїв (від A до H) відповідно до критеріїв DSM-5:

*Примітка:* зазначені нижче критерії використовують для дорослих, підлітків і дітей віком понад 6 років.

A. Експозиція до смерті інших чи загрози смерті (власної чи інших), тяжких тілесних ушкоджень чи сексуального насильства одним (чи кількома) із таких способів:

- Безпосередній досвід переживання травматичної події (подій).
- Бути очевидцем події (подій), яка сталася з іншими.
- Дізнатися, що травматична подія (події) сталася із близьким родичем або другом. Якщо йдеться про смерть чи загрозу життю родича або друга, подія (події) повинна мати насильницький або випадковий характер.
- Повторювана або екстремальна експозиція до неприємних подробиць травматичної події (подій) (наприклад, рятувальники, які підбирають людські останки, поліціянти, що неодноразово засвідчують подробиці знущання над дітьми).

*Примітка:* критерій A4 не застосовують, якщо експозиція відбувалася через електронні медіа, телебачення, фільми чи зображення, крім випадків, пов'язаних із роботою.

B. Наявність одного (або більше) із зазначених нижче інтрузивних симптомів, що пов'язані з травматичною подією та виникли після неї:

- Рекурентні, мимовільні та інтрузивні гнітючі спогади про травматичну подію (події).
- *Примітка:* у дітей віком понад 6 років можуть спостерігатися повторювані ігри, в яких вони виражають деякі теми або аспекти травматичної події (подій).
- Рекурентні гнітючі сновидіння, зміст або переживання у сновидіннях пов'язані з травматичною подією (подіями).

*Примітка:* у дітей можуть бути страшні сновидіння без впізнаваного змісту.

- Дисоціативні реакції (наприклад, флешбеки), під час яких особа почувається або діє так, ніби травматична подія (події) відбувається знову

(найекстремальніший вияв цього типу реакцій — повна втрата усвідомлення наявного оточення).

*Примітка:* у дітей під час гри може відбуватися специфічне відтворення травматичної події.

- Інтенсивний або тривалий психологічний дистрес під час експозиції до внутрішніх чи зовнішніх сигналів, які нагадують певний аспект травматичної події (подій).
  - Значні фізіологічні реакції на внутрішні або зовнішні сигнали, які символізують або нагадують певний аспект травматичної події (подій).
- C. Стіжке уникання подразників, пов'язаних із травматичною подією (подіями), яке починається після травматичної події (подій), про що свідчить одна чи обидві з таких ознак:
- Уникання або намагання уникнути гнітючих або тісно пов'язаних із травматичною подією (подіями) спогадів, думок чи відчуттів.
  - Уникання чи намагання уникнути зовнішніх нагадувань (людей, місць, розмов, занять, предметів, ситуацій), які спричиняють гнітючі спогади, думки чи відчуття, що стосуються травматичної події (подій) або тісно з нею пов'язані.
- D. Негативні зміни у когнітивних здібностях і настрої, пов'язані з травматичною подією (подіями), які виникають або погіршуються після травматичної (-их) події (подій), про що свідчать дві чи більше з таких ознак:
- Нездатність пригадати важливий аспект травматичної події (подій) (через дисоціативну амнезію, а не інші чинники (ЧМТ, вплив алкоголю або наркотиків)).
  - Стіжкі та перебільшені негативні переконання чи очікування щодо себе, інших чи світу (наприклад, «Я поганий», «Нікому не можна довіряти», «Світ украї небезпечний», «Моя нервова система назавжди зруйнована»).
  - Стіжкі, спотворені умовиводи щодо причини чи наслідків травматичної події (подій), що спонукають особу звинувачувати себе чи інших.
  - Стіжкий негативний емоційний стан (наприклад, страх, жах, гнів, почуття провини, сором).
  - Помітно зменшене зацікавлення або участь у значущих видах діяльності.
  - Відчуття відстороненості чи відчуження від інших.
  - Стіжка нездатність переживати позитивні емоції (наприклад, нездатність відчувати щастя, задоволення або любов).
- E. Помітні зміни в збудливості та реактивності, пов'язані з травматичною подією (подіями), що виникли або погіршилися після травматичної події (подій), про що свідчить одна (або більше) з таких ознак:
- Дратівлива поведінка та вибухи гніву (після незначної провокації або за її відсутності), які

зазвичай виявляються у вербальній або фізичній агресії щодо людей або предметів.

- Ризикована або саморуйнівна поведінка.
  - Надмірна пильність.
  - Перебільшена реакція здригання.
  - Проблеми із зосередженням.
  - Порушення сну (наприклад, труднощі із засинанням, підтриманням сну або неспокійний сон, що не приносить відчуття оновлення).
- F. Порушення триває (критерії B, C, D, E) понад 1 міс.

G. Порушення спричиняє клінічно значущий дистрес або погіршення в соціальній, професійній чи інших важливих сферах функціонування.

H. Порушення не можна пояснити фізіологічним впливом речовини (наприклад, лікарським засобом, алкоголем) чи іншим медичним станом. Уточніть, чи:

*З дисоціативними симптомами:* симптоми особи відповідають критеріям ПТСР, а також у відповідь на стресор особа переживає один із таких стійких або рекурентних симптомів:

- Деперсоналізація: постійні або рекурентні переживання відчуття відсторонення від власних психічних процесів або тіла, немов особа є зовнішнім спостерігачем (наприклад, відчуття, ніби особа перебуває уві сні, відчуття нереальності самого себе або свого тіла або сповільнення плину часу).

- Дерееалізація: постійні або періодичні переживання нереальності оточення (наприклад, світ навколо себе особа сприймає як нереальний, снопоподобний, далекий або спотворений).

*Примітка:* для встановлення цього підтипу дисоціативні симптоми не мають бути пов'язані з фізіологічним впливом речовин (наприклад, провали в пам'яті, пов'язані зі станом алкогольного сп'яніння) чи іншим медичним станом (наприклад, складним парціальним судомним нападом).

*Початок від 1 міс після травми*

*та тривалість епізоду не менше ніж 3 міс після травми з можливістю персистувати невизначено довго*

## 6. Хронічний посттравматичний стресовий розлад

Цей розлад відповідає наведеним вище діагностичним критеріям. Його діагностують при їхньому збереженні понад 3 міс, у тяжких випадках симптоматика може персистувати невизначено довго.

*Початок через 6 міс після травми*

## 7. Посттравматичний стресовий розлад із відстроченим початком

Цей розлад є варіантом ПТСР, дебют симптоматики якого виник пізніше ніж через 6 міс після травми [25].

Т а б л и ц я

## Тривалість амнезії та втрати свідомості при ЧМТ різної тяжкості

Ступінь ЧМТ	Оцінка за шкалою ком Глазго у гострий період, бал	Тривалість антероградної амнезії	Тривалість порушення свідомості у гострий період
Легкий	13—15	< 1 год	< 30 хв
Середній	9—12	30 хв — 24 год	1 год — 24 год
Тяжкий	3—8	> 24 год	> 24 год

### Співіснування наслідків черепно-мозкової травми та посттравматичного стресового розладу

Типовий варіант пацієнта з легкою вибуховою ЧМТ, отриманою під час воєнних дій, — поєднання описаних вище наслідків струсу мозку або забою мозку легкого ступеня і виявів або часткових виявів одного з описаних межових психічних розладів. Є велика кількість симптомів з однаковою клінічною картиною, але з різним походженням. Наприклад, дисоціативна амнезія (критерій В) при гострому стресовому розладі, ретроградна амнезія через струс мозку, дратівлива поведінка та вибухи гніву як зміни збудливості та реактивності (критерій Е) при ПТСР, періодичний вибуховий розлад при вогнищевому ураженні скроневої частки тощо. Диференційний діагноз зазначених симптомів є найскладнішим у разі легкої ЧМТ без вогнищевого неврологічного дефіциту. Згідно із загальноприйнятою концепцією, що тяжчу ЧМТ має пацієнт, то імовірніше, що зазначені симптоми пов'язані саме з травмою, а не з іншими причинами. Для диференційного діагнозу корисним є тривале спостереження за пацієнтом і катамнез. Зазвичай виразність симптомів ЧМТ є максимальною від самого початку та знижується з часом (окрім випадків хронічної субдуральної гематоми або інших тривалих наслідків). Симптоми, пов'язані з ПТСР, можуть не зменшуватись із часом та маніфестувати у віддалений період. Слід диференціювати наведену ситуацію від резидуальних наслідків вогнищевого ураження мозку, про що може свідчити вогнищеве ураження лобної та скроневої часток. Розглянемо контраверсивні вияви порушення деяких психічних і соціально-адаптивних функцій та їхні особливості при органічному або психогенному походженні [21, 54].

#### 1. Пам'ять

Для ЧМТ притаманний розвиток ретроградної та антероградної амнезії щодо моменту травми. Тривалість амнезованого епізоду відповідає тяжкості ЧМТ (таблиця) [18, 60].

Для ПТСР насамперед характерне протилежне порушення — виринання з пам'яті думок та спогадів про травматичний досвід із найдрібнішими деталями (нав'язливі думки, сновидіння та флешбеки).

#### 2. Сон

Безсоння є поширеною проблемою після ЧМТ. Як і багато інших неспецифічних симптомів травматичного ураження мозку, інсомнія має схильність до зменшення та зникнення з часом.

Безсоння при ПТСР може супроводжуватися станом гіпернастороженості та нічними жахами. Останні можуть спричинити боязнь лягати спати, пацієнт проводить ніч за якимись заняттями. Зазвичай це надзвичайно емоційно забарвлені сновидіння негативного змісту, що виникають переважно в другій половині ночі та призводять до пробудження. Відразу після пробудження пацієнт здатний згадати зміст сну та відзначає утруднення з повторним засинанням після епізоду нічного жаху. Можливий перебіг з нічними флешбеками, за яких описано поранення або задушення партнера по ліжку пацієнта з ПТСР.

#### 3. Соціальна ізоляція

Багато осіб, які пережили ЧМТ, згадують ранню підтримку та візити друзів, які поступово почали відвідувати або телефонували їм рідше. Втрата друзів і колег призводить до соціальної ізоляції, одного з найпоширеніших довгострокових наслідків ЧМТ.

Соціальна ізоляція при посттравматичному стресовому розладі відрізняється тим, що вона ініційована самим пацієнтом. Людина може уникати виходу з дому та бесід зі знайомими, щоб обмежити вплив можливих тригерів спогадів. Наприклад, пацієнт-військовослужбовець повідомляє, що не може піти на похорон близького товариша, разом з яким вони потрапили під артилерійський обстріл, внаслідок якого товариш загинув на очах у пацієнта.

#### 4. Емоції

Пацієнти з ЧМТ можуть виявляти непередбачувані емоції, які змінюються з однієї крайності в іншу (емоційна лабільність).

Пацієнти з ПТСР зазвичай мають емоційне заціпеніння та приглушені почуття. Людині важко відчувати емоції або знаходити якусь радість у житті. Це емоційне відключення створює дистанцію та конфлікти з дружиною чи чоловіком і дітьми. Такий стан — основна причина втрати близькості з партнером у пацієнтів із ПТСР.

### 5. Втома

Так звана когнітивна втома, тобто скарги на те, що важко вчитися і мислити, є ознакою ЧМТ. Для запобігання когнітивній втомі та відновлення бадьорості режим дня має передбачати періоди відпочинку та денного сну.

Невмотивована втома при ПТСР, частий супутник розладів сну, може бути надзвичайно виразною та поширюватися не лише на сферу навчання новому («когнітивну втому»), а і бути втомою у фізичній («фізичною втомою») та емоційній («емоційною втомою») сфері.

### 6. Депресія

Депресія є одним із найчастіших наслідків ЧМТ. Тяжкість депресії відповідає тяжкості перенесеної ЧМТ. Навіть серед пацієнтів із легкою ЧМТ рівень депресії є вищим за такий у популяції без травматичного ураження мозку в анамнезі.

Серед пацієнтів-ветеранів війни в Афганістані (2001—2021) та Іраку (2003—2011) депресія є другим за частотою діагнозом після ПТСР. Хоч депресія може бути відносно успішно скоригована психотерапією та медикаментозно, цей розлад залишається в усьому світі значною медико-соціальною проблемою, зокрема через стигматизацію психіатричної допомоги [39].

### 7. Тривожність

Підвищений рівень тривожності є частим наслідком ЧМТ [43]. При травматичному ураженні мозку висока тривожність не завжди має зовнішні вияви через порушення ініціативності та спонтанної діяльності. При спостереженні за поведінкою такого пацієнта родичами та доглядачами складається враження про лінь або схильність до того, щоб «цілий день нічого не робити». Таким чином, апатико-абулічні вияви при лобних ураженнях можуть маскувати високий рівень тривоги.

Тривога при ПТСР може бути надзвичайно виразною та проявлятися у вигляді непереборного відчуття паніки. Це може бути ініційовано певною подією, наприклад, коли пацієнт залишився наодинці, або без видимої причини. Сильна всеохоплююча хвиля тривоги може ускладнити чітке мислення, міркування або дії.

### 8. Здатність говорити про обставини травми

При ЧМТ пацієнт може бути схильним до того, щоб переказувати власний травматичний досвід з усіма можливими подробицями кожному доступному слухачеві аж до обурення та розчарування опікунів, друзів і членів сімей, які неодноразово чули це раніше. Таке повторення може бути симптомом розгальмованості або персеверування в мовній сфері чи пов'язаним із порушенням пам'яті постраждалого.

Уникання та небажання говорити про обставини травматичного досвіду є типовим і класичним симптомом ПТСР.

### 9. Гнів

При ушкодженні лобних часток можуть виникнути емоційна лабільність, дратівливість та гнівливість. Зазвичай ці розлади поглиблюються при втомі пацієнта. Спроби заспокоїти та напоумити постраждалого часто не досягають успіху.

Агресія проти членів власної родини (домашнє насильство) є частим виявом гніву в пацієнтів із ПТСР. Вважають, що ПТСР безпосередньо не призводить до домашнього насильства, але може поглибити наявну проблему. Наявність вдома холодної або вогнепальної зброї збільшує ризики для членів сім'ї постраждалого. Чоловік чи дружина, що відчуває загрозу, має бути обізнаним щодо зазначених ризиків і мати план порятунку на випадок надзвичайної ситуації.

### 10. Зловживання психоактивними речовинами

Після перенесеної ЧМТ ефект алкоголю на центральну нервову систему може значно посилюватися (патологічне сп'яніння). Пацієнт може відчувати неможливість швидкого реагування, порушення адекватних умовиводів та реакцій на події. Алкоголь може неочікувано взаємодіяти з лікарськими препаратами, які приймає пацієнт, збільшує ризик судомного нападу при посттравматичній структурній епілепсії. Крім того, вживання алкоголю може призвести до нової ЧМТ. Поняття «безпечна доза алкоголю» для пацієнта, що переніс ЧМТ, відсутнє. Рекомендовано повне утримання від спиртних напоїв.

Частота вживання алкоголю та наркотиків підвищена серед пацієнтів-ветеранів війни. Нерідко ці пацієнти використовують алкоголь і наркотики для самолікування або щоб зменшити вияви ПТСР і депресії. Такий підхід не допомагає вирішити зазначені проблеми, а, навпаки, створює нові розлади, пов'язані з мисленням, поведінкою та пам'яттю.

### 11. Самогубство

Загальний ризик суїцидальних спроб більш ніж удвічі вищий у групі пацієнтів із ЧМТ порівняно з групою без ЧМТ незалежно від статі, віку чи супутньої патології. Ризик спроби суїциду зростає зі збільшенням ступеня тяжкості ЧМТ [41].

Пацієнти, що мають ПТСР, на 62 % більш схильні до спроби самогубства, аніж пацієнти без ПТСР [24]. Чинниками, що призводять до самогубства комбатантів, є тяжкий і небезпечний характер операцій, у яких вони брали участь, тривале перебування в бойових умовах, багаторазові передислокації, хронічний біль, напруження в сімейних стосунках. Ветерани війни використовують зброю для самогубства частіше, ніж цивільні.

Клінічну картину комбатанта, що переніс легку ЧМТ, ускладнює той факт, що травматичне ураження мозку є чинником ризику розвитку ПТСР. Раніше вважали, що ПТСР не розвивається після ЧМТ, оскільки ретроградна та антероградна амнезія

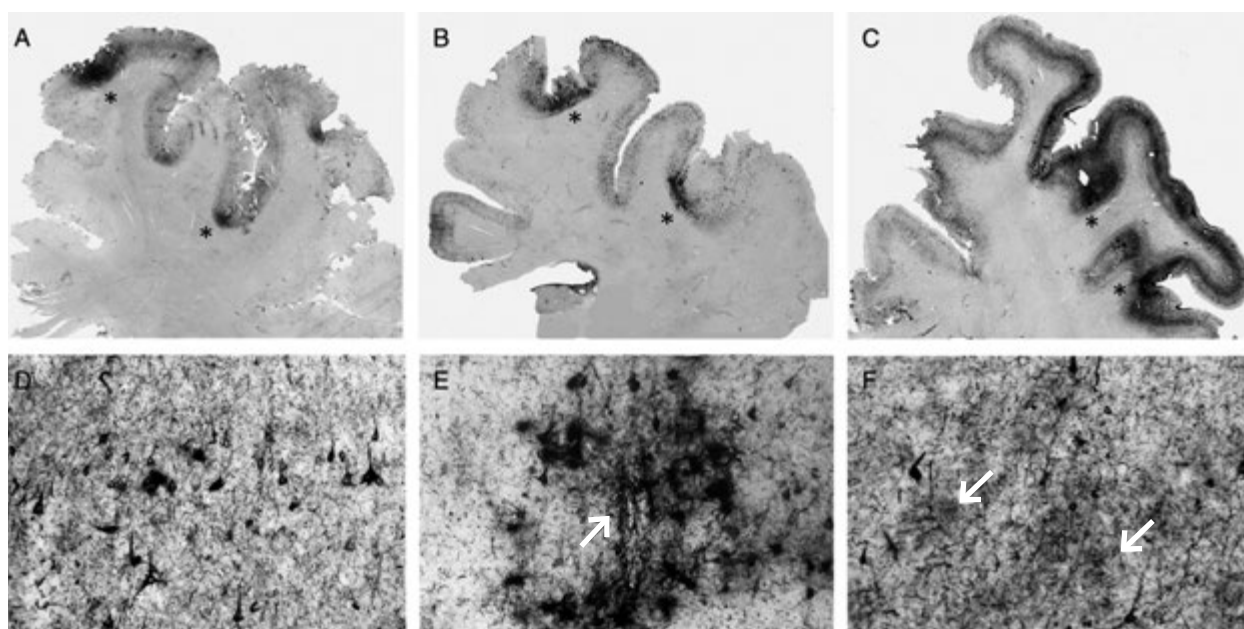


перешкоджає консолідації травматичного досвіду, необхідного для розвитку ПТСР [72], але емпіричні дані свідчать, що це не так. У проспективному дослідженні на матеріалі 1084 пацієнтів, які зверталися до цивільного травм пункту, показано, що через 1 рік у пацієнтів із ЧМТ порівняно з пацієнтами без травматичного ураження мозку ПТСР розвивається вдвічі частіше [13]. Аналіз медичних записів понад 500 тис. військовослужбовців військово-повітряного флоту США виявив підвищений ризик ПТСР після ЧМТ [71]. Установлено взаємозв'язок між тяжкістю ЧМТ і ймовірністю розвитку ПТСР [66]. Обговорюється можливість виникнення ПТСР при травма-асоційованій амнезії як результат: 1) утворення неепізодичної невербальної пам'яті про травматичну подію (не виключено, що емоційні переживання не залучаються в процес видалення пам'яті при ЧМТ); 2) реконструкції втраченої пам'яті з вторинних джерел (засоби масової інформації, спостерігачі, інші постраждали); 3) споглядання місця події у віддалений період, якщо пацієнт перебуває на місці досить тривало, щоб відновилась свідомість та минув термін антероградної амнезії; 4) участі в тривалій травматичній події (наприклад, штурм ворожих позицій, перебування під тривалим артилерійським обстрілом). У такому разі ПТСР може розвиватись у відповідь на ширший ряд подій, навіть якщо епізод ЧМТ був амнезований пацієнтом.

#### **Посткомоційний синдром і хронічна посттравматична енцефалопатія**

Персистувальний посткомоційний синдром — це клінічний симптомокомплекс, за якого симптоматика, спричинена струсом мозку (головний біль, невмотивована втома, порушення рівноваги, головокружіння, безсоння, денна сонливість, порушення концентрації уваги, порушення пам'яті, дратівливість, тривожність, депресія, фонофобія), зберігається впродовж більше ніж 3 міс. Результати дослідження посткомоційного синдрому свідчать про високу ймовірність повного клінічного відновлення та здатності нормально виконувати нейропсихологічні тести впродовж 3 міс після травми в більшості осіб [59]. Однак якщо пацієнт мав преморбідний психіатричний анамнез, то це суттєво підвищує ризик розвитку в нього тривалих наслідків легкої ЧМТ [42]. Походження цього феномену пояснюють як реалізацію преморбідно наявних гіпернастороженості та тривоги, що в період після травми загострює увагу на неврологічних або соматичних симптомах (головний біль, запаморочення тощо). Таким чином виникає хибне коло переконаності та упередженості щодо власного хворобливого стану, що загострює увагу на симптомах та підсилює дистрес, пов'язаний із ними. Існує контрверсійний підхід до розуміння природи постконтузійного синдрому. Він ґрунтується на спробах виявити органічний субстрат для розвитку когнітивних і

психоемоційних порушень. Це є неспросим завданням, оскільки за визначенням струс мозку не залишає по собі вогнищеве ураження мозкової тканини, не виявляється вогнищевим неврологічним дефіцитом і не має виявів при оцінці мозку рутинними нейровізуалізаційними інструментами. Виникнення значних нейродегенеративних процесів є доведеним фактом при множинних повторних струсах мозку. Детально вивчено появу хронічної посттравматичної енцефалопатії в професійних спортсменів (боксери, гравці в американський футбол). Аналіз автопсійного та біопсійного матеріалу мозкової тканини деяких пацієнтів-спортсменів виявив атрофію кори, вентрикуломегалію, розширення порожнини прозорої перетинки та значні відкладення  $\tau$ -протеїну в неокортексі, проміжному мозку, стовбурі мозку та спинному мозку (рис. 11). Детально описано перебіг хронічної посттравматичної енцефалопатії [47]. Установлено, що у таких пацієнтів траплялася така клінічна симптоматика: розлади пам'яті, уваги, дезорієнтація, деменція, апатія, гіперсексуальність, агресія, напади люті, депресія, ейфорія, дисфорія, головний біль, несистемне головокружіння, інсомнія, сповільнення мови, зміни ходьби, мозочкова атаксія, дизартрія, дисфагія, спастичність, синдром бічного аміортофічного склерозу, синдром паркінсонізму, геміпарез, птоз, частковий парез вертикального погляду, психоорганічний синдром із клінікою, близькою до параноїдної шизофренії та біполярного афективного розладу, делірій. У цієї групи пацієнтів були наявні структурні зміни центральної нервової системи, що здатні пояснити зазначену симптоматику. Однак якщо повторні струси мозку дійсно можуть згубно впливати на мозок, то чи можливо зафіксувати вплив одного струсу мозку на тканину центральної нервової системи? Певного прогресу в цьому питанні досягнуто при застосуванні методу транскраніальної доплерографії при обстеженні цивільних та військових осіб зі струсом мозку. Оцінку здатності до авторегуляції мозкового кровообігу проводили із застосуванням проб із гіпервентиляцією та затримкою дихання (breath-holding index), що є загальноприйнятим методом визначення цереброваскулярної реактивності. Остання є надійним предиктором цереброваскулярної патології та відображує здатність до функціонування церебральних артеріол. Є дані про порушення авторегуляції церебральної гемодинаміки в пацієнтів у гострий період струсу мозку та здатність до персистенції зміненого патерну порушень авторегуляції мозкового кровообігу протягом тривалого періоду [38, 62, 69]. Отримані дані можна інтерпретувати як підґрунтя для існування постконтузійного синдрому як органічного неврологічного захворювання. Патолофізіологічні механізми впливу трамва-індукованої зміненої мікросудинної церебральної реактивності недостатньо визначено. До них можуть належати церебральне мікроваскулярне ураження,



**Рис. 11.** Повні (50 мкм) корональні зрізи ділянки кори верхнього відділу лобної частки трьох пацієнтів із хронічною посттравматичною енцефалопатією

Імунне фарбування  $\tau$ -білка моноклональним антитілом CP-13. Макроскопічно продемонстровано значну імунореактивність зазначених ділянок мозку щодо цього антитіла, яка найвиразніша в глибині борозни (позначено \* на A, B, C). Мікроскопічно визначено наявність щільних  $\tau$ -імунореактивних нейрофібрилярних клубків та нейропільних нейронів у товщі кори (D, E, F). Стрілками показано вогнища нейрофібрилярних клубків і астроцитарні клубки навколо дрібних кровоносних судин (E) та бляшкоподібні накопичення імунореактивних астроцитарних відростків (F) [47].

периваскулярне запалення, фіброз інтими судин, атеросклероз, хронічна ішемія мозку, таупатія, що призводить до персистенції когнітивних та психоемоційних симптомів і при прогресуванні та накопиченні може спричинити деменцію та хронічну посттравматичну енцефалопатію.

Таким чином, аналіз сучасних літературних джерел демонструє, що питання походження симптоматики, спричиненої перенесеною ЧМТ в учасників бойових дій, є контраверсивним питанням, що потребує уточнення. Крім того, необхідно узагальнити та описати структуру когнітивних і психоемоційних розладів у комбатантів із ЧМТ.

### Висновки

Травматичне ураження мозку має значні когнітивні та психоемоційні наслідки. При вогнищевому ураженні лобної та скроневої часток виникають різноманітні нейропсихологічні симптоми.

Струс мозку, незважаючи на відсутність вогнищевого ураження, може виявлятися значним

спектром наслідків як у гострий період, так і віддалено. Походження посткомозійного синдрому є контраверсивною проблемою, що потребує вивчення.

Проблематика черепно-мозкової травми, отриманої під час воєнних дій, ускладнюється психотравматичним характером подій і потенційним виникненням психогенних межових психічних розладів.

Походження симптоматики в постраждалих нерідко існує у вигляді overlap-синдрому між легкою черепно-мозковою травмою та посттравматичним стресовим розладом. Динаміка й особливості симптоматики дають змогу установити правильний діагноз, що має важливе значення для тактики лікування та реабілітації.

Перенесену черепно-мозкову травму можна у певних випадках вважати чинником ризику розвитку посттравматичного стресового розладу, незважаючи на амнезію, що закономірно виникає при травматичному ураженні мозку.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Л. С., Я. С.;

збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Я. С.; редагування — Л. С.

## Література

- Лурия АР. Варианты «лобного синдрома» (к постановке проблемы). Функции лобных долей мозга. Под общ. ред. ЕД Хомской, АР Лурия. М.: Наука; 1982.
- Новицкая-Усенко ЛВ, Муслин ВП, Криштафор АА. Два противоположных эффекта NMDA-рецепторов с точки зрения расширения диапазона фармакологической нейропротекции при острой ишемии головного мозга. Медицина неотложных состояний. 2016;(1):24-9.
- Словник української мови: в 11 томах. Т. 4, 1973. С. 272.
- Aboujaoude E, Koran LM. Impulsive control disorders. Cambridge University Press: Cambridge; 2010.
- Allison RS. Perseveration as a sign of diffuse and focal brain damage. I. Br Med J. 1966 Oct 29;2(5521):1027-32 contd. doi: 10.1136/bmj.2.5521.1027.
- Aragón CJD, Arango-Lasprilla JC, Bartolomé MP, Fernández VL, Krch D. The effect of cognitive impairment on self-generation in Hispanics with TBI. Neuro Rehabilitation. 2012;30(1):55-64. doi: 10.3233/NRE-2011-0727.
- Baldo JV, Shimamura AP, Delis DC, Kramer J, Kaplan E. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. J Int Neuropsychol Soc. 2001 Jul;7(5):586-96. doi: 10.1017/s1355617701755063.
- Bener A, Omar AOK, Ahmad AE, Al-Mulla FH, Abdul Rahman YS. The pattern of traumatic brain injuries: A country undergoing rapid development. Brain Injury. 2010;24(2):74-80. doi: 10.3109/02699050903508192.
- Bharathi V, Lee FS. Emotional incontinence--the other post-stroke phenomenon. Med J Malaysia. 2006 Oct;61(4):490-2. PMID: 17243530.
- Bjork JM, Grant SJ. Does traumatic brain injury increase risk for substance abuse? J Neurotrauma. 2009;26(7):1077-82.
- Bramlett HM, Dietrich WD. Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes. J Neurotrauma. 2015;2(23):1834-48.
- Bryant R. Post-traumatic stress disorder vs traumatic brain injury. Dialogues Clin Neurosci. 2011;13(3):251-62. doi: 10.31887/DCNS.2011.13.2/rbryant.
- Bryant RA, O'Donnell ML, Creamer M, et al. The psychiatric sequelae of traumatic injury. Am J Psychiatry. 2010;167:312-20.
- Cardinale EM, Reber J, O'Connell K, et al. Bilateral amygdala damage linked to impaired ability to predict others' fear but preserved moral judgements about causing others fear. Proc Biol Sci. 2021 Jan 27;288(1943):20202651. doi: 10.1098/rspb.2020.2651.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Traumatic brain injury & concussion. 2017. [August 12, 2018].
- Corkin S. Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: Clinical course and experimental findings in H.M. Seminars in Neurology. New York, NY: Thieme-Stratton Inc. 1984;4(2):249-59. doi: 10.1055/s-2008-1041556.
- Creque C, Kolakowsky-Hayner SA. Stimulus-Bound Behavior. In: Kreutzer J, DeLuca J, Caplan B. (eds). Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. Springer, Cham; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-56782-2\_1908-2.
- Deal RA, Hough MS, Walker M, Rastatter M, Hudson S, King KA. Post-traumatic amnesia duration after traumatic brain injury: relationship to outcome of pragmatic skills during chronic phases of recovery. Journal of Medical Speech-Language Pathology. 2010;18(1):35-47.
- Demakis GJ. A meta-analytic review of the sensitivity of the Wisconsin Card Sorting Test to frontal and lateralized frontal brain damage. Neuropsychology. 2003;17(2):255-64. doi: 10.1037/0894-4105.17.2.255.
- Ebbinghaus H. Memory: a contribution to experimental psychology. Ann Neurosci. 2013 Oct;20(4):155-6. doi: 10.5214/ans.0972.7531.200408. PMID: PMC4117135.
- Ehde D, Fann J. Managing Depression, Anxiety, and Emotional Challenges. In Living Life Fully after Brain Injury: A workbook for survivors, families and caregivers, Eds. Fraser, Johnson & Bell. Youngsville, NC: Lash & Associates Publishing/Training, Inc; 2011.
- Feinstein A, Damasio and Tranel. The human amygdala and the induction and experience of fear. Current Biology, Published online: December 16, 2010.
- Fotopoulou A. False selves in neuropsychological rehabilitation: the challenge of confabulation. Neuropsychol Rehabil. 2008 Oct-Dec;18(5-6):541-65.
- Fox V, Dalman C, Dal H, Hollander A-C, Kirkbride JB, Pitman A. Suicide risk in people with post-traumatic stress disorder: A cohort study of 3.1 million people in Sweden. Journal of Affective Disorders. 2021;279:609-16. doi: 10.1016/j.jad.2020.10.009.
- Frueh BC, Grubaugh AL, Yeager DE, Magruder KM. Delayed-onset post-traumatic stress disorder among war veterans in primary care clinics. Br J Psychiatry. 2009 Jun;194(6):515-20. doi: 10.1192/bjp.bp.108.054700. PMID: 19478290.
- Giunta B, Obregon D, Velisetty R, Sanberg PR, Borlongan CV, Tan J. The immunology of traumatic brain injury: a prime target for Alzheimer's disease prevention. J Neuroinflammation. 2012;9:185. doi: 10.1186/1742-2094-9-185.
- Harvey AG, Bryant RA. Acute stress disorder after mild traumatic brain injury. J Nerv Ment Dis. 1998 Jun;186(6):333-7. doi: 10.1097/00005053-199806000-00002. PMID: 9653416.
- Hernandez-Ontiveros DG, Tajiri N, Acosta S, Giunta B, Tan J, Borlongan CV. Microglia activation as a biomarker for traumatic brain injury. Front Neurol. 2013 Mar 26;4:30. doi: 10.3389/fneur.2013.00030.
- Ishihara K, Nishino H, Maki T, Kawamura M, Murayama S. Utilization behavior as a white matter disconnection syndrome. Cortex. 2012;38(3):379-87.
- Jordan G, Boller F, Sloan Berndt R, Robertson JH, Rizzolatti G. Handbook of Neuropsychology. Elsevier Health Sciences; 2002. P. 103.
- Kean S. Phineas Gage, Neuroscience's Most Famous Patient. Slate. Reprinted in Skloot, Rebecca, ed. The Best American Science and Nature Writing 2015. Houghton Mifflin Harcourt; 2015:143-148.
- Kennedy JE, Lu LH, Reid MW, Leal FO, Cooper DB. Correlates of depression in U.S. military service members with a history of mild traumatic brain injury. Mil Med. 2019;184(Suppl 1):148-54.
- Klüver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1997 Fall;9(4):606-20. doi: 10.1176/jnp.9.4.606. PMID: 9447506.
- Kong LZ, Zhang RL, Hu SH, et al. Military traumatic brain injury: a challenge straddling neurology and psychiatry. Military Med Res. 2022;9:2.
- Krch D. Frontal Lobe Syndrome. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B (eds). Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. Springer, New York, NY; 2011. doi: 10.1007/978-0-387-79948-3\_1894.
- Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. Nature Reviews Neuroscience. 2005;6(9):691-702. doi: 10.1038/nrn1747.
- Lanska DJ. The Klüver-Bucy syndrome. Front Neurol Neurosci. 2018;41:77-89. doi: 10.1159/000475721. PMID: 29145186.
- Len TK, Neary JP, Asmundson GJ, et al. Serial monitoring of CO<sub>2</sub> reactivity following sport concussion using hypocapnia and hypercapnia. Brain Inj. 2013;27(3):346-53. doi: 10.3109/02699052.2012.743185. PMID: 23438354.
- Liu Y, Collins C, Wang K, Xie X, Bie R. The prevalence and trend of depression among veterans in the United States. J Affect Disord. 2019 Feb 15;245:724-7.
- Lowery-Gionta EG, May MD, Taylor RM, et al. Modeling trauma to develop treatments for posttraumatic stress. Translational Issues in Psychological Science. 2019;5(3):243-275. doi: 10.1037/tps0000199.
- Lu YC, Wu MK, Zhang L, Zhang CL, Lu YY, Wu CH. Association between suicide risk and traumatic brain injury in adults: a population based cohort study. Postgrad Med J. 2020 Dec;96(1142):747-52. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-136860.
- Mac Donald CL, Adam OR, Johnson AM, et al. Acute posttraumatic stress symptoms and age predict outcome in military blast concussion. Brain. 2015;138:1314-26.
- Mallya S, Sutherland J, Pongracic S, Mainland B, Ornstein TJ. The manifestation of anxiety disorders after traumatic brain injury: a review. J Neurotrauma. 2015 Apr 1;32(7):411-21. doi: 10.1089/neu.2014.3504. PMID: 25227240.
- Marin RS, Wilkosz PA. Disorders of diminished motivation Archived 2012-11-22 at the Wayback Machine. Journal of Head Trauma Rehabilitation. 2005;20(4):377-88.
- Mathias JL, Harman-Smith Y, Bowden SC, Rosenfeld JV, Bigler ED. Contribution of psychological trauma to outcomes after traumatic brain injury: assaults versus sporting injuries. J Neurotrauma. 2014 Apr 1;31(7):658-69. doi: 10.1089/neu.2013.3160.
- McGaugh JL. The perseveration-consolidation hypothesis: Mueller and Pilzecker, 1900. Brain Res Bull. 1999 Nov-Dec;50(5-6):445-6. doi: 10.1016/s0361-9230(99)00126-4. PMID: 10643476.
- McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. J Neuropathol Exp Neurol. 2009 Jul;68(7):709-35. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181a9d503.



48. Miller BL, Cummings JL, eds. The human frontal lobes. Functions and disorders. 2nd, illustrated, revised ed. New York; 2007.
49. Miller SC, Whitehead CR, Otte CN, et al. Risk for broad-spectrum-neuropsychiatric disorders after mild traumatic brain injury in a cohort of US Air Force personnel. *Occup Environ Med.* 2015;72:560-4.
50. Monsour M, Ebedes D, Borlongan CV. A review of the pathology and treatment of TBI and PTSD. *Exp Neurol.* 2022;351:114009. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114009.
51. Myers CS. Shell-Shock in France 1914—1918, based on a war diary kept by CS Myers. Cambridge: Cambridge University Press, 1940.
52. Nadler R. What was i thinking? Handling the Hijack. Retrieved 2019-04-15.
53. Neurobehavioral Guidelines Working Group, Warden DL, Gordon B, Mcallister TW, Silver JM, Barth JT, et al. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2006;23(10):1468-501.
54. O'Connor M, Drebing C. Veterans and Brain Injury. In *Living Life Fully after Brain Injury: A workbook for survivors, families and caregivers*, Eds. Fraser, Johnson & Bell. Youngsville, NC: Lash & Associates Publishing/Training, Inc; 2011.
55. Patel TP, Ventre SC, Geddes-Klein D, Singh PK, Meaney DF. Single-neuron NMDA receptor phenotype influences neuronal rewiring and reintegration following traumatic injury. *J Neurosci.* 2014;34(12):4200-13. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4172-13.2014.
56. Pereira N, Holz M, Pereira H, et al. Frequency of neuropsychological deficits after traumatic brain injury. *Acta Colombiana de Psicología.* 2016;19(2):127-37. doi: 10.14718/ACP.2016.19.2.6.
57. Petrides M, Pandya DM. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci.* 1999;11:1011-36. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00518.x.
58. Pirau L, Lui F. Frontal Lobe Syndrome. 2022 Dec 22. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30422576.
59. Pnsford J, Cameron P, Fitzgerald M, et al. Predictors of postconcussive symptoms 3 months after mild traumatic brain injury. *Neuropsychol.* 2012;26:304-13.
60. Rao V, Lyketsos C. Neuropsychiatric sequelae of traumatic brain injury. *Psychosomatics.* 2000;1(2):95-103. doi: 10.1176/appi.psy.41.2.95. PMID 10749946.
61. Review of VA/DOD Clinical Practice Guideline on management of acute stress and interventions to prevent posttraumatic stress disorder. *Journal of rehabilitation research and development.* July 2012.
62. Roby PR, Chandran A, Barczak-Scarboro NE, et al. Cerebrovascular reactivity in special operations forces combat soldiers. *Ann Biomed Eng.* 2020 Jun;48(6):1651-60. doi: 10.1007/s10439-020-02514-z. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32328806.
63. Rose EA, Porcerelli JH, Neale AV. Pica: Common but commonly missed. *J Am Board Fam Pract.* 2000 Sep-Oct;13(5):353-8. PMID: 11001006.
64. Shaked I, Tchoresh D, Gersner R, et al. Protective autoimmunity: interferon- $\gamma$  enables microglia to remove glutamate without evoking inflammatory mediators. *J Neurochemistry.* 2005;92(5):997-1009. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02954.x.
65. Squire LR. The legacy of patient H.M. for neuroscience». *Neuron.* 2009;61(1):69. doi: 10.1016/j.neuron.2008.12.023.
66. Stein MB, Kessler RC, Heeringa SG, et al. Prospective longitudinal evaluation of the effect of deployment-acquired traumatic brain injury on posttraumatic stress and related disorders: results from the Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS). *Am J Psychiatry.* 2015;172:1101-11.
67. Sternberg EM. Piecing together a puzzling world: Memento. *Science.* 2001;292(5522):1661-2. doi: 10.1126/science.1062103.
68. Swanson TM, Isaacson BM, Cyborski CM, French LM, Tsao JW, Pasquina PF. Traumatic brain injury incidence, clinical overview, and policies in the US military health system since 2000. *Public Health Rep.* 2017;132(2):251-9.
69. Thibeault CM, Thorpe S, O'Brien MJ, Canac N, Ranjbaran M, Pata-nam I, et al. A cross-sectional study on cerebral hemodynamics after mild traumatic brain injury in a pediatric population. *Front Neurol.* 2018 Apr 5;9:200. doi: 10.3389/fneur.2018.00200.
70. Tschiffely AE, Haque A, Haran FJ, et al. Recovery from mild traumatic brain injury following uncomplicated mounted and dismounted blast: a natural history approach. *Mil Med.* 2018;183(3-4):e140-7.
71. Vaishnavi S, Rao V, Fann JR. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling the silent epidemic. *Psychosomatics.* 2009;50(3):198-205.
72. Vasterling JJ, Shawna J, Rasmusson A. Traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder: conceptual, diagnostic, and therapeutic considerations in the context of co-occurrence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2018 Spring;30(2):91-100. doi: 10.1176/appi.neuropsych.17090180.
73. Verbruggen F. Response Inhibition. In: *Zeigler-Hill V, Shackelford T (eds). Encyclopedia of Personality and Individual Differences.* Springer, Cham; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-28099-8\_851-1.
74. Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E, et al. Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. *J Neurosurg.* 1998;89(6):971-82. doi: 10.3171/jns.1998.89.6.0971.
75. Vijayaraghavan L, Krishnamoorthy ES, Brown RG, Trimble MR. Abulia: a delphi survey of British neurologists and psychiatrists. *Mov Disord.* 2002 Sep;17(5):1052-7.
76. Vincent AS, Roebuck-Spencer TM, Cernich A. Cognitive changes and dementia risk after traumatic brain injury: implications for aging military personnel. *Alzheimers Dement.* 2014;10(3 Suppl):S174-87.
77. Ward G, Morris R. Introduction to the psychology of planning. *The Cognitive Psychology of Planning.* 2005;1-34. doi: 10.4324/9780203493564.
78. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. [Updated 2023 Mar 6]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507777>.

Ya.G. SAMININ, L.I. SOKOLOVA

Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Cognitive and emotional-affective disorders in participants of combat actions with traumatic brain injury (review)

Traumatic brain injury (TBI) is one of the main threats to the life and health of combatants. The modern paradigm of military affairs leads to a progressive increase in the prevalence of traumatic brain injury among combatants (1). The symptoms that typically develop in this group of patients may include emotional lability, sleep and memory impairment, fatigue, anxiety, depression, and anger attacks. The origin of these symptoms is discussed: whether it is a manifestation of organic brain damage (diffuse and focal damage to different parts of the brain) or a functional disease (a disorder associated with exposure to a psycho-traumatic situation) (2). Approaches to solving this issue included a detailed study of the pathogenetic mechanisms of TBI (3), evaluation of the effectiveness of various principles of treatment of post-traumatic encephalopathy (4), studies of the prevalence of depression (5), post-traumatic stress disorder (PTSD) (6), dementia (7), addictions to use of psychoactive substances (8) in traumatic brain injury. At this stage of research in the field of neurotraumatology, it is generally accepted that TBI or its consequences can manifest as psychiatric



symptoms. However, we cannot deny the role of other causative factors in the pathogenesis of mental disorders in military personnel, such as heredity, environmental influences, unhealthy lifestyles, and concomitant somatic and neurological diseases. The prevalence of neuropsychological disorders in TBI varies significantly according to literature data, which can potentially be related to different methodologies for assessing psychological indicators and different approaches to the formation of studied groups of patients. The determination of the etiology of psychological symptoms in combatants with TBI is a topic of debate. It requires further research and can potentially improve approaches to the treatment and rehabilitation of military personnel. Correction of the consequences of a mild TBI is one of the main tasks in the rehabilitation of combatants. Addressing cognitive, behavioral, and emotional disorders can significantly enhance the quality of life for individuals in this patient group.

**Key words:** traumatic brain injury, post-concussive syndrome, post-traumatic encephalopathy, post-traumatic stress disorder, cognitive disorders, memory impairment, frontal lobe syndrome.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- /// Самінін ЯГ, Соколова ЛІ. Когнітивні та емоційно-афективні розлади в учасників бойових дій із черепно-мозковою травмою (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2023;1-4:28-44. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-28.
- /// Saminin YaG, Sokolova LI. (Cognitive and emotional-affective disorders in participants of combat actions with traumatic brain injury (review)). Ukrainian Neurological Journal. 2023;1-4:28-44. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-28>. Ukrainian.



Є.В. РУДЕНКО, С.М. ШОЛОМОН

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Перспективи застосування генної терапії та нанотехнологій для лікування нейродегенеративних захворювань

У літературному огляді робиться спроба систематизації наукової літератури щодо можливих перспектив застосування генної терапії та нанотехнологій для лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона і хвороба Гантингтона. Коротко описуються ймовірні етіологія та патогенез наведених захворювань, наводяться приклади можливих генів-мішеней для проведення терапевтичного втручання. Перелічуються недоліки традиційних стратегій лікування нейродегенеративних захворювань, включаючи типові перешкоди, пов'язані зі шляхами доставки лікарських засобів, подоланням гематоенцефалічного бар'єра, токсичністю тощо. Описуються перспективи застосування нанотехнологій як технічних засобів для модифікації різних структур на молекулярному рівні для отримання бажаних характеристик. Зокрема, нанотехнології описуються як засоби, що потенційно здатні допомагати у діагностиці та лікуванні нейродегенеративних захворювань, полегшувати доставку ліків у ЦНС, підвищувати їхню ефективність тощо. Розглядається можливість використання наноконструкцій, виготовлених із застосуванням різних сучасних технологій, серед яких на особливу увагу заслуговують метали, неорганічні, полімерні, ліпідні наночастинки тощо. Також описуються перспективи застосування генної терапії, її потенціал до лікування розладів нервової системи шляхом доставки генетичного матеріалу для виробництва молекул з терапевтичною дією. У контексті генної терапії робиться особливий акцент на технології CRISPR/Cas9, що була запроваджена для редагування генів в еукаріотичних клітинах та є економічно ефективним і перспективним методом. Таким чином, цей літературний огляд зосереджений на застосуванні нанотехнологій та генної терапії для лікування нейродегенеративних захворювань.

**Ключові слова:** генна терапія, нейродегенеративні захворювання, неврологічні захворювання, нанотехнології, нанотехнології в неврології, генна терапія в неврології, хвороба Гантингтона, хвороба Альцгеймера, нанотерапія, хвороба Паркінсона.

Розлади центральної нервової системи (ЦНС), особливо нейродегенеративні захворювання, пов'язані зі значними економічними витратами. Вони є однією з основних причин інвалідності та смертності населення. Незважаючи на те, що за останніх кілька десятиліть запропоновано різні стратегії лікування нейродегенеративних захворювань, їхня терапевтична ефективність доведена недостатньо. Велика кількість препаратів мають

недоліки, пов'язані зі шляхами їхньої доставки і токсичною дією. Так, гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), захищаючи ЦНС від дії шкідливих речовин, ускладнює доставку засобів для лікування таких нейродегенеративних захворювань, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Гантингтона тощо. Протягом багатьох років дослідники намагалися створити препарати, які б могли подолати ГЕБ, потрапити в певну ділянку головного мозку та мали невелику кількість побічних ефектів. Останніми роками нанотехнології стали важливими засобами для модифікації різних структур на

Стаття надійшла до редакції 4 жовтня 2023 р.

молекулярному рівні для отримання бажаних характеристик. Техніка виявилася корисною для діагностики та лікування захворювань нервової системи, дає змогу доставляти препарати в ЦНС і підвищувати їхню ефективність. Установлено також, що генна терапія є перспективною щодо полегшення симптомів, сповільнення швидкості прогресування нейродегенеративних захворювань. Лікування хвороби за допомогою видалення, інактивації або редагування дефектних генів, а також доставки генетичного матеріалу для виробництва молекул із терапевтичною дією є перспективним як новий підхід до терапії розладів нервової системи.

**Мета роботи** — систематизувати дані літератури щодо можливості застосування генної терапії та нанотехнологій для лікування нейродегенеративних захворювань.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел за період із 1997 до 2023 р. Для пошуку використано бази даних PubMed та Google Scholar. Пошук здійснено за ключовими словами «gene therapy neurodegenerative disease», «gene therapy neurological disorders», «nanotechnology in neuroscience», «nanotechnology in neurology», «gene therapy for Parkinson's disease», «gene therapy for Huntington's disease», «gene therapy Alzheimer's disease», «nanotherapyforalzheimer», «nanotechnology in Huntington's disease», «nanotechnology in Parkinson's disease», «nanotherapy in neurology». Проаналізовано джерела, написані переважно англійською мовою. В аналіз залучено 117 джерел.

### Результати

Найпоширенішими нейродегенеративними захворюваннями у світі є хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона, але для обох захворювань відсутні оптимальні методи лікування та чітке розуміння їхньої етіології [60]. Неповне розуміння їхніх механізмів на клітинному рівні є основною перешкодою для розробки терапії. У більшості випадків прогресування зазначених захворювань призводить до летального наслідку [46]. Припускають, що нанотехнології та методи генної терапії є перспективними для їхнього лікування.

**Хвороба Альцгеймера.** Серед нейродегенеративних захворювань найбільш поширеною формою деменції є хвороба Альцгеймера, що характеризується позаклітинним відкладенням А $\beta$ -білка (amyloid- $\beta$  peptide) і внутрішньоклітинним накопиченням тау-білка [16, 40, 73, 74]. Змінений протеоліз білка-попередника амілоїду призводить до утворення агрегатів А $\beta$ -білка та нерозчинних фібрил, які переривають синаптичну передачу сигналів, що спричиняє нейротоксичність, нейродегенерацію та деменцію [4]. Цей каскад реакцій призводить до гіперфосфорилування тау-білка, утворення внутрішньоклітинних нейрофібрилярних

клубків, що спричиняє зміни в нейроцитоскелеті в пацієнтів із хворобою Альцгеймера [88]. Унаслідок зниження захоплення холіну та виділення ацетилхоліну (АХ) виникають порушення пам'яті та дефект пізнавальних функцій [72].

Нині лише п'ять препаратів офіційно схвалено FDA для лікування хвороби Альцгеймера (такрин, донепезил, ривастигмін, галантамін і мемантин), які можуть затримати початок або уповільнити прогресування хвороби Альцгеймера через модуляцію холінергічного рівня, агрегатів  $\beta$ -амілоїду і тау-білка [71]. Сучасні оральні форми цих препаратів вводять у вищих дозах, щоб значна кількість могла потрапити в мозок після проходження фізичних і метаболічних бар'єрів. Ефективність лікарських засобів обмежена через утруднене проникнення лікарських засобів крізь ГЕБ, надмірну продукцію факторів запалення та низький кліренс А $\beta$ -білка. Традиційне введення зазначених препаратів пов'язане з побічними ефектами та коротким періодом напіввиведення [75].

Отже, деменція при хворобі Альцгеймера спричинена втратою холінергічних нейронів, агрегацією  $\beta$ -амілоїдних білків і накопиченням клубків фосфорильованого тау-білка [116]. Існуючі методи лікування або неефективні, або надто тривалі [60]. Є потреба в короткостроковій терапії. Перспективними в цьому плані є методи генної інженерії з використанням системи CRISPR/Cas9, що ґрунтується на редагуванні генів для модифікації геному та складається з двох компонентів [60]. Одним із компонентів є РНК, спрямована на потрібний ген-мішень, другим — Cas9, який розщеплює двоспіральну ДНК завдяки ендонуклеазній властивості. Деякі дослідження показали, що інтеграція sgRNA (single guide RNA) до нанокомплексів CRISPR-касети може забезпечити вплив на специфічні гени-мішені [60]. Оскільки білок BACE1 ( $\beta$ -секретаза) відповідає за продукцію  $\beta$ -амілоїду, він також може бути потенційною мішенню при редагуванні геному [77]. У синтезі амілоїду, що спричиняє хворобу Альцгеймера, бере участь фермент  $\gamma$ -секретаза. Є дані, що зменшення вмісту  $\gamma$ -секретази сприяє зниженню синтезу  $\beta$ -амілоїдних білків [34]. Вивчаючи потенційну терапевтичну роль  $\gamma$ -секретази, дослідники модифікували білок-попередник амілоїду (APP) за допомогою CRISPR, таким чином відтворивши ген APP<sup>swe</sup>, що синтезується внаслідок мутації у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, та встановили, що кількість патогенного  $\beta$ -амілоїду зменшувалася внаслідок його руйнування за допомогою CRISPR/Cas9 зі *Streptococcus pyogenes*. Підтверджено можливість застосування цього методу для терапії хвороби Альцгеймера [32].

Хвороба Альцгеймера може бути спричинена точковою мутацією або делеціями в генах, відповідальних за синтез APP, *PSEN1* і *PSEN2* [76]. У літературі наявні докази того, що майже 310 мутацій у гені *PSEN1* і місенс-мутація в гені *PSEN2* пов'язані

з патогенезом хвороби Альцгеймера [60]. *PSEN1* та *PSEN2* — субодиниці  $\gamma$ -секретаз, тому їх можна націлити на зменшення продукції  $\beta$ -амілоїду [6]. Якщо два зазначених гени можна буде модифікувати системою CRISPR/Cas9, це стане проривом у генній терапії хвороби Альцгеймера. Технологію CRISPR/Cas9, яка має потенціал щодо редагування геному, можна застосувати за допомогою систем доставки (вірусних і невірусних векторів). Застосування вірусних векторів видається перспективним, але за умови, що вони матимуть високу здатність до інфікування та інтегруватимуться в геном господаря [10, 103]. З іншого боку, невірусні вектори забезпечують безпечну, економічну і гнучку доставку [99].

Створено широкий спектр перспективних нанокомплексів для лікування хвороби Альцгеймера. Ліпосоми та вкриті поліетиленгліколем з полімолочною кислотою наночастинки — найбільш використовувані наночастинки через відсутність токсичності, низьку імуногенність і здатність до біодеградації [54, 67]. Ліпосоми, кон'юговані з похідними куркуміну, виявили високу спорідненість до фібрил  $A\beta$ -білка *in vitro* [29]. Крім того, повідомлено про синтез ліпосом, що містять фосфатидинову кислоту або кардіоліпін, для інгібування утворення  $A\beta$ -білка [63]. Хіральні наночастинки селеніду заліза і міді (D-FexCu<sub>2</sub>Se) під впливом світла демонстрували агрегацію  $A\beta$ -білка та дезагрегацію фібрил, що сприяло значному відновленню когнітивних здібностей у тваринній моделі хвороби Альцгеймера [113]. Агрегація  $A\beta$ -білка за допомогою наночастинок, укритих кополімером лактиду та гліколіду і кон'югованих із білком, що зв'язує вітамін D, дала змогу зменшити нейрозапалення, втрату нейронів і когнітивну дисфункцію у тваринній моделі хвороби Альцгеймера [42]. В одному дослідженні вивчали ефект куркуміну щодо  $A\beta$ -індукованих когнітивних порушень з використанням нанокапсул із ліпідною серцевиною, що містили куркумін [38]. Уведення нанокомплексу з куркуміном було ефективним щодо запобігання поведінковим порушенням, нейрозапаленню, гіперфосфорилуванню тау-білка в щурів, тобто відіграло нейропротекторну роль. Наночастинки з гідридом паладію розроблено для підвищення корисного навантаження водню, який ефективно споживав цитотоксичний гідроксид та був здатний відновити мітохондріальну функцію, пригнічувати продукцію  $A\beta$ -білка й усувати окисний стрес при введенні шурам [114]. Також повідомлялося, що наночастинки золота індукували цитопroteкцію у тваринній моделі хвороби Альцгеймера, сприяючи протизапальній відповіді та поліпшуючи антиоксидантний статус [26]. Показано, що наночастинки золота з поверхневим покриттям зменшують агрегацію  $A\beta$ -білка, ефект залежить від діаметра та хімічного складу поверхні наночастинок [58]. Використання агентів, що хелатують, є ще одним можливим підходом до лікування хвороби

Альцгеймера [56]. Виявлено, що мікроемульсійні наночастинки, вивпнені хелатором пеніциламін-мідь, можуть долати ГЕБ і розчиняти агрегати  $A\beta$ -білка *in vitro* [15].

У багатьох дослідженнях хітозан та його похідні використовували в системах доставки при спробах лікування хвороби Альцгеймера [59]. Метою одного з таких досліджень було оцінити вплив комплексу наночастинок назальної форми галантаміну гідроброміду з хітозаном на перебіг хвороби Альцгеймера [33]. Комплексоутворення галантаміну гідроброміду з хітозаном не впливало негативно на фармакологічну дію галантаміну. У цієї сполуки відсутній токсичний ефект. Уведення цього комплексу сприяло значному зниженню рівня ацетилхолінестерази (AChE) у головному мозку щурів. Також наночастинки проникали в нейрони головного мозку [33]. Метою іншого дослідження було вплинути на перебіг хвороби Альцгеймера за допомогою наночастинок, здатних проникати крізь ГЕБ і впливати на  $A\beta$ -білок. Ці наночастинки містили вкритий хітозаном кополімер лактиду та гліколіду, кон'югований з анти- $A\beta$ -антитілом. Хітозан підвищив здатність до диспергування у воді та стабільність наноносіїв [41].

Таким чином, наночастинки можна використовувати для ефективнішої доставки препаратів при хворобі Альцгеймера, для впливу на пептиди, зокрема  $A\beta$ -білок.

Виразний дефіцит нейромедіатора АХ є ознакою хвороби Альцгеймера [68]. Через швидший розпад у крові пряме введення вільного АХ для усунення дисбалансу АХ неефективне. Використано нанотехнології для доставки АХ у мозок. Виявлено, що АХ, який містився у вуглецевих нанотрубках, порівняно з введенням вільного АХ відновлював когнітивні функції до рівня, що передував хворобі Альцгеймера, у тваринній моделі [110].

Незважаючи на те, що  $A\beta$ -білок є основною мішенню для лікування хвороби Альцгеймера, є сумніви щодо його впливу на патогенез хвороби. Запропоновано альтернативну гіпотезу, пов'язану з тау-білком [48]. Агрегати  $A\beta$ -білка утворюються в результаті процесингу APP за допомогою  $\beta$ -секретаз і  $\gamma$ -секретаз Ae40 та Ae42.  $A\beta$ -білки індукують утворення нейрофібрилярних клубків шляхом фосфорилування та ферментативного розщеплення тау-білка [23]. Патологія тау-білка також дерегулює функцію ядерно-порового комплексу, індукуючи нейротоксичність при хворобі Альцгеймера [109]. Отже, неправильні фолдинг тау-білка та його агрегація є однією з основних причин загибелі нейронів при хворобі Альцгеймера. Розробляються терапевтичні засоби на основі наночастинок, націлені проти агрегації тау-білка як основної мішені [71]. Наночастинки золота з фолієвою кислотою, а також золота із залізом продемонстрували здатність до зв'язування як із тубуліном, так і з тау-білком [27]. У деяких роботах повідомляється, що



блоковані білком металеві наночастинки здатні пригнічувати агрегацію тау-білка в моделях хвороби Альцгеймера. Продемонстровано, що блоковані білком сульфід кадмію та наночастинки оксиду заліза можуть ефективно інгібувати полімеризацію та фібрилізацію тау-білків (63 та 49 % відповідно) [93].

Показано, що GSK-3, серин/треонінові протеїнази беруть участь у виробленні Аβ-білка та гіперфосфорилуванні тау-білків, а отже, у прогресуванні хвороби Альцгеймера [81]. Є докази, що GSK-3 діє разом з білками гістаміндацетилази (HDAC) для регулювання активності нейронів [5, 13]. Повідомлено, що інгібітори GSK-3 і HDAC ефективні для пригнічення виявів хвороби Альцгеймера [20, 31, 91].

Таким чином, терапевтичний підхід, спрямований на клітинні фактори синтезу Аβ-білка або пригнічення утворення нейрофібрилярних клубків, може позитивно вплинути на патогенез хвороби Альцгеймера в майбутньому.

**Хвороба Паркінсона** — це пов'язане з віком багатофакторне нейродегенеративне захворювання, що характеризується когнітивними та моторними порушеннями та посідає друге місце за поширеністю серед нейродегенеративних захворювань [10]. Хвороба Паркінсона асоціюється з накопиченням білка  $\alpha$ -синуклеїну, наявністю цитоплазматичних включень (тільца Леві) і дегенерацією дофамінергічних нейронів у чорній субстанції, внаслідок чого знижується рівень дофаміну (ДА) у смугастому тілі [80]. Вважають, що хвороба Паркінсона не обмежується певною частиною мозку, а залучає інші ділянки мозку, нейромедіатори, такі як АХ та ДА, білкові агрегати, крім тілець Леві [45]. До виявів хвороби Паркінсона належать моторні (тремор, мовленнєві порушення, зміни навичок письма) і немоторні (когнітивні, поведінкові та вегетативні розлади) симптоми [68].

Досягнуто значного прогресу в лікуванні хвороби Паркінсона, але леводопа залишається найпотужнішим препаратом для контролю симптомів цієї хвороби. Доступні фармацевтичні препарати для лікування хвороби Паркінсона спрямовані на стимуляцію синтезу ДА. Також застосовують антидепресанти, засоби проти тремору та препарати для поліпшення когнітивних функцій [51]. Хоча хвороба Паркінсона є поширеним нейродегенеративним захворюванням, методи її лікування є лише симптоматичними. Доставка лікарських засобів у головний мозок перешкоджає ГЕБ, що ускладнює лікування хвороби [45]. Тому актуальним є пошук нових шляхів удосконалення систем доставки лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона.

Тільца Леві та  $\alpha$ -синуклеїн є поширеними білками, які, імовірно, спричиняють прогресування хвороби Паркінсона. Ранні дослідження були зосереджені на гені SCNA, оскільки він кодує  $\alpha$ -синуклеїн. Спробували розробити метод, який допоможе

аналізувати варіанти однонуклеотидного поліморфізму в гені SCNA та оцінити прогресування хвороби Паркінсона [60]. Пізніше потенційною мішенню вважали постійну дегенерацію дофамінергічних нейронів та їхню взаємодію з різними чинниками довкілля [60]. Інша група дослідників видалила місенс-мутацію A53T-SCNA, щоб запобігти надмірній експресії  $\alpha$ -синуклеїну [111]. Вони дійшли висновку, що система CRISPR/Cas9 може бути потенційним терапевтичним засобом для лікування хвороби Паркінсона.

Деякі дослідження проведено з використанням системи CRISPR/Cas9 (FACE). Цю систему використали як технологію редагування генів, завдяки якій вдалося модифікувати специфічні варіанти генів, асоційованих із хворобою Паркінсона, в ізогенних клітинних лініях, що призвело до зниження експресії  $\alpha$ -синуклеїну [92]. Багато дослідницьких груп використовували платформу iCRISPR, щоб спробувати реалізувати зазначений підхід у нейронах, отриманих від стовбурових клітин hiPSC [37]. Останнім часом CRISPR найчастіше застосовують для перепрограмування фіброblastів у нейрональних клітинах щурів. Ембріональні фіброblastи перетворюються на нейрони за допомогою епігенетичної активації генів *Brn2*, *Ascl1* та *Myt1l* [8]. Цей підхід може потенційно сприяти клітинному перепрограмуванню без інтеграції плазмід у геном.

Інший прогрес, здійснений за допомогою CRISPR/Cas9, спостерігався в широкогеномному дослідженні, яке здатне оцінювати однонуклеотидний поліморфізм та ідентифікувати захворювання за допомогою методу секвенування в масштабі популяції [1]. У дослідженні використано індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC) фіброblastів від хворих і здорових осіб, які диференціювали в нейрони. В осіб із хворобою Паркінсона гени редагували за допомогою CRISPR/Cas9 та порівнювали їх із такими здорових осіб. Автори дослідження дійшли висновку, що такий метод, з одного боку, може бути актуальним при вивченні аспектів розвитку нейродегенеративних захворювань, а з іншого — така зміна фенотипу в диференційованих клітинах у перспективі може бути корисною при пошуку нових терапевтичних засобів [36].

Недавно систему CRISPR/Cas9 було використано для редагування геному свині з метою моделювання хвороби Паркінсона за допомогою sgRNA, введених разом із пронуклеарними ембріонами свиней. Мішенню були гени *DJ-1* і *PINK1*. [106]. Наприкінці дослідження генномодифіковані 10-місячні поросята не демонстрували симптоми хвороби Паркінсона.

Велику увагу приділено використанню генної терапії, яка ефективно запобігає експресії  $\alpha$ -синуклеїну в нейронах. У дослідженні використовували багатофункціональні магнітні наночастинки, що містили плазмідну iPHK, націлену на  $\alpha$ -синуклеїн. Результати продемонстрували, що такі наночастинки

можуть забезпечити ефективне відновлення втрачених функцій у моделі хвороби Паркінсона [75].

Отже, в перспективі для лікування хвороби Паркінсона може бути використана генна терапія. Хоча звичайні системи для доставки генів мають вірусні вектори, вони зазвичай асоційовані з ризиком виникнення токсичності та імуногенності, тоді як нанотехнологічний підхід позбавлений цих недоліків [108]. Комплекси поліалкіленгліколевих наногелів і поліетиленіміну з олігонуклеотидами продемонстрували подолання ГЕБ *in vitro*, а також були здатні ефективніше доставляти олігонуклеотиди в головний мозок при внутрішньовенному введенні [104]. В іншому дослідженні на оксидопаміновій тваринній моделі хвороби Паркінсона активність ферменту смугастого тіла тирозингідроксилази відновлювалася після одноразового внутрішньовенного введення плазмід, що кодують тирозингідроксилазу, кон'югованих з антитілами до рецепторів трансферину та поліалкіленгліколевими ліпосомами, що полегшило симптоми моторних порушень [115].

Отже, сучасні медикаментозні методи лікування хвороби Паркінсона не можуть призвести до повного одужання пацієнтів і не полегшують прогресування захворювання, а спрямовані на симптоматичний вплив. Крім того, нездатність доступних на фармацевтичному ринку лікарських засобів долати ГЕБ є проблемою в лікуванні хвороби Паркінсона. У перспективі цю проблему можна буде вирішити за допомогою нанотехнологічного підходу, оскільки він продемонстрував великий потенціал для поліпшення хворобливих станів, може сприяти регенерації пошкоджених нейронів, забезпечити нейропротекцію та полегшити доставку препаратів крізь ГЕБ [64, 94]. Для лікування хвороби Паркінсона розроблені різні наночастинки, серед яких варті уваги металеві, неорганічні, полімерні наночастинки та везикули на ліпідній основі [112].

Недавнє дослідження виявило, що  $\alpha$ -синуклеїн у значній кількості експресується в плазмі та сироватці крові пацієнтів із хворобою Паркінсона порівняно зі здоровою популяцією, що дає змогу використовувати цей білок як індикатор для діагностики хвороби Паркінсона [12]. Повідомлено, що лікування магнітними наночастинками з оксидом заліза, що містять націлені на  $\alpha$ -синуклеїн короткі інтерферуючі РНК, може поліпшити моторну дисфункцію в щурів зі змодельованою хворобою Паркінсона шляхом усунення опосередкованого  $\alpha$ -синуклеїном підвищення рівня маркерів апоптозу [75]. Інше дослідження показало, що навантажені мікроРНК-124 полімерні наночастинки ефективні для відновлення моторних порушень і полегшення симптомів хвороби Паркінсона [86]. Наночастинки оксиду церію також можуть знижувати рівень активних форм кисню на тваринній моделі хвороби Паркінсона [50].

Для лікування змодельованої за допомогою лужного резерпіну хвороби Паркінсона в щурів використовували наночастинки, які містили золото, що значно полегшило вияви поведінкових розладів та поліпшило антиоксидантний статус і здатність нейронів до збереження [18]. Крім того, лікування нанодофаміновими препаратами тваринної моделі хвороби Паркінсона також полегшило моторні порушення та мало низький ризик розвитку токсичності порівняно з леводопою [105]. Полідопамінові наночастинки, навантажені метформіном, сприяють протизапальним, антиапоптичним і антиоксидантним ефектам, пов'язаним з протеолізом фосфорильованого  $\alpha$ -синуклеїну pS129, через націлювання на енхансер гомолога 2 zeste [87]. Іншими наносистемами, які мають значний потенціал у лікуванні хвороби Паркінсона шляхом регуляції окисного стресу та запалення, є наночастинки селегіліну, модифіковані наночастинки борнеолу з лактоферином, наночастинки церію тощо [35, 96, 100].

У недавньому дослідженні використали наночастинки хітозану для доставки праміпексолу дигідрохлориду при хворобі Паркінсона інтраназальним шляхом. Наночастинки хітозану, кон'юговані з праміпексолу дигідрохлоридом, поліпшили антиоксидантний статус шляхом посилення функцій супероксиддисмутази та каталази, а також підвищили рівень ДА в головному мозку. Таким чином, інтраназальна доставка праміпексолу за допомогою наночастинок хітозану є потенційно ефективним засобом при хворобі Паркінсона [82].

Селегіліну гідрохлорид піддається інтенсивному метаболізму першого проходження, що призводить до зниження його біодоступності. Щоб вирішити цю проблему, проведено дослідження наночастинок хітозану, наповнених селегіліном [84]. Такі наночастинки полегшували вияви каталепсії та акінезії, зменшували перекисне окиснення ліпідів і рівень нітритів, підвищували вміст глутатіону й каталази. Автори дослідження дійшли висновку, що наночастинки хітозану є потенційною неінвазивною системою доставки селегіліну гідрохлориду інтраназальним шляхом. Ротиготин, який є агоністом ДА, також виявився корисним для лікування хвороби Паркінсона. Для доставки ротиготину інтраназальним шляхом використали наночастинки хітозану. Досліджено здатність до його захоплення нейронами, нейропротекторний і антиоксидантний вплив ротиготину. Дія цього наноконструкції сприяла поліпшенню каталепсії та акінезії [89].

Сучасні стратегії лікування хвороби Паркінсона спрямовані на підвищення рівня ДА за допомогою його попередника, який перетворюється на ДА в головному мозку [97]. Унаслідок поєднання полімерних каркасів і нанотехнологій поліпшилася доставка ДА до спинномозкової рідини щурів з інтракраніального нанотехнологічного каркаса. За допомогою цього пристрою забезпечена збільшена і тривала доставка ДА за меншої кількості

побічних ефектів порівняно з пероральним введенням леводопи [79]. Повідомлено, що біосумісна карбоксильована вуглецева нанотрубка поліпшує заміну дофамінову терапію хвороби Паркінсона завдяки збільшенню надходження речовини в мозок і зменшенню кількості побічних ефектів [112]. В іншому дослідженні поліалкіленгліколеві наночастинки кополімеру молочної та гліколевої кислот використовували як носій для доставки селективного інгібітора моноаміноксидази В (ІМАО-В), щоб збільшити його поглинання клітинами [25]. Також продемонстрована оборотна модуляція електричної активності нейронів і кардіоміоцитів з використанням полідопамінових наночастинок, які мають добру біосумісність та є біорозкладними, що робить їх потенційними кандидатами для лікування хвороби Паркінсона як *in vitro*, так і *in vivo* [28]. Недавно створено виповнену ДА наносистему з альбуміну й кополімеру молочної та гліколевої кислот, яка перетинала ГЕБ у щурів зі змодельованою хворобою Паркінсона, поповнюючи вміст ДА в нігстріарному шляху, що сприяло значному поліпшенню моторних функцій [66]. У іншому дослідженні підтверджено, що полі(бутил)ціаноакрилатні наночастинки разом з фактором росту нервів (NGF) і леводопи, інкапсульована в наночастинки, можуть долати ГЕБ і полегшувати основні симптоми хвороби Паркінсона [49, 65].

Показано, що порушення передачі нервових сигналів фізіологічного  $\alpha$ -синуклеїну, яке може бути спричинене його аномальним накопиченням, провокує зміни в процесі вивільнення ДА, що може порушити автофаго-лізосомні функції та убіквітин-протеасомну систему, утворюючи хибне коло [2]. Такі наночастинки, як метали (золото, залізо), оксиди металів (діоксид церію, діоксид титану, оксид цинку тощо), вуглець (графен, фулеренол), полімери (дендримери), біомолекули (на основі білка) та ліпіди (детергент, фосfolіпід), були протестовані щодо здатності впливати на процес утворення фібрил  $\alpha$ -синуклеїну [17].

Технології лікування хвороби Паркінсона нині націлені на візуальні дослідження накопичення галату епігалокатехіну (EGCG) у дофамінергічних нейронах. Розроблено наночастинки EGCG, які можна відстежити. Їх було введено внутрішньовенно щурам із надмірною експресією  $\alpha$ -синуклеїну. Установлено, що агрегація  $\alpha$ -синуклеїну була значно пригнічена, а кількість дофамінергічних нейронів — значно збільшена порівняно з дикими тваринами. Припускають, що ця технологія матиме терапевтичне застосування для лікування хвороби Паркінсона [53].

Повідомлено, що вітамін  $K_1$  за наявності одностінних вуглецевих нанотрубок зменшив накопичення  $\alpha$ -синуклеїну [69]. Є дані, що цитотоксичність  $\alpha$ -синуклеїну при використанні вітаміну  $K_1$  за допомогою одностінних вуглецевих нанотрубок менша, ніж за відсутності цього вітаміну [69]. Розроблено

терапевтичні підходи, націлені як на агрегацію  $\alpha$ -синуклеїну, так і на активацію мікроглії, зокрема використання антиоксидантних наночастинок для інгібування фібрилізації  $\alpha$ -синуклеїну і зменшення агрегації та активації мікроглії. Унаслідок сильного інгібувального ефекту на фібрилізацію  $\alpha$ -синуклеїну вона значно зменшувалася *in vitro* порівняно з контрольною групою. Терапевтична дія наночастинок також знизилася секрецію *in vitro* прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- $\alpha$  та інтерлейкіну-6), продукцію оксиду азоту й активних форм кисню, індуковану  $\alpha$ -синуклеїном [117].

Отже, нанотехнології мають великий потенціал у лікуванні хвороби Паркінсона через їхню роль у регуляції запалення, окисного стресу, апоптозу, активності  $\alpha$ -синуклеїну і, отже, у їхній здатності впливати як на моторні, так і немоторні дисфункції.

**Хвороба Гантингтона** — це прогресуюче нейродегенеративне захворювання автосомно-домінантного типу, що характеризується руховими, когнітивними та психічними розладами [70]. Високий метаболізм триптофану, запалення, окисний стрес, ексайтотоксичність і дисрегуляція генів — це ключові молекулярні процеси, пов'язані з прогресуванням захворювання в пацієнтів і тваринних моделей [3, 39, 85, 90, 98]. Також хвороба Гантингтона спричинена накопиченням повторів кодона CAG у гені *HTT* (Huntington), що призводить до аномального виробництва та функціонування білка *HTT*. Ген *HTT* у нормальному стані коротший, ніж при патології, оскільки в патологічному варіанті є залишки глутаміну [60].

Хвороба Гантингтона характеризується переважною втратою нейронів у смугастому тілі та інших ділянках мозку, що призводить до рухових, когнітивних і психічних порушень, що прогресують. Це відбувається через моногенну мутацію в екзоні гена *HTT*, що спричиняє експансію поліглутаміну, неправильні фолдинг й агрегацію білка *HTT* у головному мозку [7]. У кількох дослідженнях підтверджено участь астроцитів у розвитку хвороби Гантингтона. Мозок пацієнтів із цим захворюванням накопичує мутантний білок *HTT* у смугастих астроцитах, що з віком призводить до патології та передчасної смерті [9]. Для хвороби Гантингтона доступні стратегії симптоматичної терапії, але жодна з них не є ефективною для повноговилікування захворювання. Тетрабеназин є препаратом, схваленим FDA для симптоматичного лікування хвороби Гантингтона [68]. Отже, незважаючи на багато спроб розробити лікування, специфічної терапії хвороби Гантингтона немає.

Дослідження продемонстрували, що генна терапія є одним із підходів до лікування хвороби Гантингтона. Впливаючи на транскрипцію ДНК, можна знизити кількість CAG-повторів або ослабити трансляцію за допомогою некодуєчих РНК. Двома перспективними методами лікування хвороби Гантингтона є CRISPR/Cas9 і «цинковий палець» (zinc

finger protein) [107]. В одному дослідженні продемонстроване видалення гена *HTT* із виправленням мутації в плюрипотентних стовбурових клітинах людини за допомогою CRISPR-Cas9 шляхом відновлення дволанцюгового розриву ДНК та гомологічної рекомбінації [19]. Деякі дослідники використали такий підхід, розмістивши Cas9 разом із sgRNA в аденовірусний вектор, що дало змогу перервати експресію *HTT* і зменшити нейронні включення на 50 %. Це сприяло збільшенню тривалості життя та поліпшенню моторних функцій у щурів [24].

В іншому дослідженні проведено вибіркоче редагування гена *HTT*, який був мутований за допомогою методу алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції, що робить його безпечним підходом до збереження експресії та функціональності гена дикого типу (WT). Дослідники розробили стратегію диференціації між мутантними генами та генами дикого типу за допомогою впливу на послідовність sgRNA з однострунковим поліморфізмом у гені *HTT* і вибіркового видалення екзону, що містить мутантний ген *HTT* [22]. Установлено, що мутовані гени *HTT* спричиняють сенсibiliзацію рецептора інозитол-1,4,5-трифосфату I типу (InsP3R1) і вивільнення кальцію з ендоплазматичного ретикулу, що призводить до пошкодження середніх голчастих нейронів у тваринній моделі хвороби Гантингтона [101].

Припускають наявність зв'язку між окисним стресом і нейродегенеративними захворюваннями, зокрема хворобою Гантингтона [47, 55]. Гіпотетично антиоксидантну терапію можна застосувати при хворобі Гантингтона для запобігання окисному стресу. Фулереноли мають здатність очищати вільні радикали та зменшувати окисне навантаження на клітини. В одному дослідженні виявили їхню антагоністичну дію щодо рецепторів глутамату, тому в перспективі вони можуть бути використані як нейропротекторні засоби [43].

Нітрендипін — блокатор кальцієвих каналів, який знижує ризик виникнення деменції (до 50 %) при хворобі Гантингтона протягом 2 років. Будучи гідрофільним, цей лікарський засіб погано проникає крізь ГЕБ. В одному дослідженні використано тверду ліпідну наночастинку з нітрендипіном і проведено порівняння здатності до всмоктування основного фармацевтичного препарату та нанопрепарату. Результати продемонстрували вищий ступінь всмоктування для інкапсульованого в ліпідну наночастинку нітрендипіну [61]. В іншому дослідженні виявлено, що інкапсульовані наночастинки циклодекстрину з короткою інтерферуючою РНК (siRNA) здатні знижувати експресію мРНК *HTT* як *in vivo*, так і *in vitro* [30].

Аналіз автопсії мозку пацієнтів із хворобою Гантингтона свідчить про значне зниження вмісту селену, металу із захисними властивостями щодо дії цитотоксичності та окисно-відновного дисбалансу [57]. Недавнє дослідження демонструє, що селен,

залізо та хром — це одні з основних елементів, вміст яких у зразках крові пацієнтів із хворобою Гантингтона значно підвищений порівняно зі здоровими особами [95]. У нематоді *Caenorhabditis elegans* лікування низькими дозами наночастинок селену змінює стан нервової системи шляхом поліпшення окисного статусу та інгібування агрегації білків *HTT*, що свідчить про потенціал цього мікроелементу в лікуванні хвороби Гантингтона [14]. Подібним чином докази демонструють, що наночастинок чотиривалентного оксиду титану мають здатність каталізувати окиснення метіоніну на N-кінцевому домені мутантного білка *HTT*, утворюючи сульфоксид і запобігаючи агрегації білка [11]. Також продемонстровано, що переміщення тимохінону в тверді ліпідні наночастинок помітно пригнічує прогресування хвороби Гантингтона через підвищення активності АТФази та зниження продукції маркерів запалення, а також інгібує ядерну транслокацію транскрипційного фактора NF-κB у тваринній моделі [83].

Повідомлено, що наночастинок з політрегалозою ефективно інгібують прогресування хвороби Гантингтона завдяки пригніченню накопичення мутантного білка *HTT* [21]. Також зафіксовано зміну метаболізму холестерину на тваринній моделі цього захворювання [62]. Зокрема хвороба Гантингтона пов'язана зі зміною рівня 24S-гідроксистеролу, життєво важливого метаболіту холестерину, що утворюється в результаті реакції гідроксилування, що каталізується холестерол-24-гідролазою. Недавнє дослідження показало, що підвищення рівня цього ферменту має вирішальне значення для лікування захворювання, оскільки він полегшує протеасомальне розщеплення та автофагію мутантних агрегатів білка *HTT* [44]. Крім того, наявні дані, що лікування глікопептидними полімерними наночастинками, що містять холестерин, може полегшити поведінкові та когнітивні розлади у тваринній моделі хвороби Гантингтона [102]. Також у ході одного дослідження було виявлено, що ліпосомальні наночастинок ефективні в доставці холестерину інтраназальним шляхом у тваринній моделі хвороби Гантингтона, що підтверджує їхній потенціал у лікуванні цього захворювання [78].

Отже, наведені дані підтверджують нейропротекторну роль наночастинок та їхній потенціал у лікуванні хвороби Гантингтона через вплив на ключові механізми, що беруть участь у прогресуванні захворювання.

## Висновки

Незважаючи на значний прогрес у розвитку медичних технологій, ранні клінічні дослідження не мали значного успіху в пошуку лікарських засобів від більшості неврологічних захворювань. Генна терапія та нанотехнології виявилися багатообіцяючими щодо лікування нейродегенеративних



захворювань. Технології та шляхи доставки лікарських засобів інтенсивно досліджуються та розвиваються. Переваги та недоліки мають як вірусні, так і невірусні вектори. Для підвищення ефективності векторної доставки необхідне поглиблене вивчення специфічних мішеней. Хоча нанотехнологічні препарати оптимізовані для проходження крізь ГЕБ, можуть бути націлені на клітини-мішені та діяти як технології для доставки лікарських засобів, кожен нанопрепарат має також переваги та

недоліки. Технологія CRISPR/Cas9, впроваджена для редагування генів в еукаріотичних клітинах, є економічно ефективним і перспективним методом. Однак ця технологія має недоліки, зокрема непередбачувану імунну відповідь.

На нашу думку, майбутні дослідження мають бути спрямовані на вдосконалення та оптимізацію вірусних і невірусних векторів, а також на розширення теоретичної бази щодо розуміння етіологічних чинників нейродегенеративних захворювань.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Є. Р.; редагування — С. Ш.

## Література

1. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467(7319):1061-73. doi: 10.1038/nature09534.
2. Arotcarena ML, Teil M, Dehay B. Autophagy in synucleinopathy: the overwhelmed and defective machinery. *Cells*. 2019;8(6):565. doi: 10.3390/cells8060565.
3. Augood SJ, Faull RL, Emson PC. Dopamine D1 and D2 receptor gene expression in the striatum in Huntington's disease. *Ann Neurol*. 1997;42(2):215-21. doi: 10.1002/ana.410420213.
4. Bagyinszky E, Giau VV, Shim K, Suk K, An SS, Kim S. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *J Neurol Sci*. 2017;376:242-54. doi: 10.1016/j.jns.2017.03.031.
5. Bardai FH, Price V, Zaayman M, Wang L, D'Mello SR. Histone deacetylase-1 (HDAC1) is a molecular switch between neuronal survival and death. *J Biol Chem*. 2012;287(42):35444-53. doi: 10.1074/jbc.m112.394544.
6. Barman NC, Khan NM, Islam M, et al. CRISPR-Cas9: A promising genome editing therapeutic tool for Alzheimer's disease — a narrative review. *Neurol Ther*. 2020;9(2):419-34. doi: 10.1007/s40120-020-00218-z.
7. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1). doi: 10.1038/nrdp.2015.5.
8. Black JB, Adler AF, Wang HG, et al. Targeted epigenetic remodeling of endogenous loci by CRISPR/Cas9-based transcriptional activators directly converts fibroblasts to neuronal cells. *Cell Stem Cell*. 2016;19(3):406-14. doi: 10.1016/j.stem.2016.07.001.
9. Bradford J, Shin JY, Roberts M, Wang CE, Li XJ, Li S. Expression of mutant huntingtin in mouse brain astrocytes causes age-dependent neurological symptoms. *Proc National Acad Sci*. 2009;106(52):22480-5. doi: 10.1073/pnas.0911503106.
10. Caligiore D, Helmich RC, Hallett M, et al. Parkinson's disease as a system-level disorder. *NPJ Park Dis*. 2016;2(1). doi: 10.1038/npparkd.2016.25.
11. Ceccon A, Tugarinov V, Clore GM. TiO<sub>2</sub> nanoparticles catalyze oxidation of huntingtin exon 1-derived peptides impeding aggregation: a quantitative NMR study of binding and kinetics. *J Am Chem Soc*. 2018;141(1):94-7. doi: 10.1021/jacs.8b11441.
12. Chang CW, Yang SY, Yang CC, Chang CW, Wu YR. Plasma and serum alpha-synuclein as a biomarker of diagnosis in patients with Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2020;10. doi: 10.3389/fneur.2019.01388.
13. Chen S, Owens GC, Makarenkova H, Edelman DB. HDAC6 regulates mitochondrial transport in hippocampal neurons. *PLoS ONE*. 2010;5(5):e10848. doi: 10.1371/journal.pone.0010848.
14. Cong W, Bai R, Li YF, Wang L, Chen C. Selenium nanoparticles as an efficient nanomedicine for the therapy of Huntington's disease. *ACS Appl Mater Amp Interfaces*. 2019;11(38):34725-35. doi: 10.1021/acsami.9b12319.
15. Cui Z, Lockman P, Atwood C, et al. Novel D-penicillamine carrying nanoparticles for metal chelation therapy in Alzheimer's and other CNS diseases. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005;59(2):263-72. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.07.009.
16. Cummings JL. Alzheimer Disease. *JAMA*. 2002;287(18):2335. doi: 10.1001/jama.287.18.2335.
17. D'Onofrio M, Munari F, Assfalg M. Alpha-synuclein — nanoparticle interactions: understanding, controlling and exploiting conformational plasticity. *Molecules*. 2020;25(23):5625. doi: 10.3390/molecules25235625.
18. da Silva Córneo E, de Bem Silveira G, Scussel R, et al. Effects of gold nanoparticles administration through behavioral and oxidative parameters in animal model of Parkinson's disease. *Colloids Surf B*. 2020;196:111302. doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111302.
19. Dabrowska M, Ciolak A, Kozłowska E, Fiszer A, Olejniczak M. Generation of new isogenic models of Huntington's disease using CRISPR-Cas9 technology. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1854. doi: 10.3390/ijms21051854.
20. De Simone A, La Pietra V, Betari N, et al. Discovery of the first-in-class GSK-3 $\beta$ /HDAC dual inhibitor as disease-modifying agent to combat Alzheimer's disease. *ACS Med Chem Lett*. 2019;10(4):469-74. doi: 10.1021/acsmchemlett.8b00507.
21. Debnath K, Pradhan N, Singh BK, Jana NR, Jana NR. Poly(trehalose) nanoparticles prevent amyloid aggregation and suppress polyglutamine aggregation in a Huntington's disease model mouse. *ACS Appl Mater Amp Interfaces*. 2017;9(28):24126-39. doi: 10.1021/acsami.7b06510.
22. Deglon N, Vachey G, Rey M, Perrier A. I07 Allele specific gene editing for huntington's disease mediated by the KAMICAS9 self-inactivating CRISPR/CAS9 system. Y: EHDN 2018 Plenary Meeting, Vienna, Austria, Programme and Abstracts: BMJ Publishing Group Ltd; 2018. doi: 10.1136/jnnp-2018-ehdn.243.
23. Eftekhazadeh B, Daigle JG, Kapinos LE, et al. Tau protein disrupts nucleocytoplasmic transport in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2018;99(5):925-40. doi: 10.1016/j.neuron.2018.07.039.
24. Ekman FK, Ojala DS, Adil MM, Lopez PA, Schaffer DV, Gaj T. CRISPR-Cas9-mediated genome editing increases lifespan and improves motor deficits in a Huntington's disease mouse model. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019;17:829-39. doi: 10.1016/j.omtn.2019.07.009.
25. Fernandes C, Martins C, Fonseca A, et al. PEGylated PLGA Nanoparticles as a smart carrier to increase the cellular uptake of a coumarin-based monoamine oxidase B Inhibitor. *ACS Appl Mater Amp Interfaces*. 2018;10(46):39557-69. doi: 10.1021/acsami.8b17224.
26. Gao N, Sun H, Dong K, Ren J, Qu X. Gold-nanoparticle-based multifunctional amyloid- $\beta$  inhibitor against Alzheimer's disease. *Chem Eur J*. 2014;21(2):829-35. doi: 10.1002/chem.201404562.
27. Ghalandari B, Asadollahi K, Shakerzadeh et al. Microtubule network as a potential candidate for targeting by gold nanoparticle-assisted photothermal therapy. *J Photochem Photobiol B*. 2019;192:131-40. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.01.012.
28. Gholami Derami H, Gupta P, Weng K, et al. Reversible photothermal modulation of electrical activity of excitable cells using polydopamine nanoparticles. *Adv Mater*. 2021;33(32):2008809. doi: 10.1002/adma.202008809.
29. Gobbi M, Re F, Canovi M, et al. Lipid-based nanoparticles with high binding affinity for amyloid- $\beta$ 1-42 peptide. *Biomaterials*. 2010;31(25):6519-29. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.04.044.
30. Godinho BM, Ogier JR, Darcy R, O'Driscoll CM, Cryan JF. Self-assembling modified  $\beta$ -Cyclodextrin nanoparticles as neuronal siRNA delivery vectors: focus on Huntington's disease. *Mol Pharm*. 2013;10(2):640-9. doi: 10.1021/mp3003946.
31. Green KN, Steffan JS, Martinez-Coria H, et al. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-Phos-

- pho. *J Neurosci.* 2008;28(45):11500-10. doi: 10.1523/jneurosci.3203-08.2008.
32. György B, Löv C, Zaborowski MP, et al. CRISPR/Cas9 mediated disruption of the Swedish APP allele as a therapeutic approach for early-onset Alzheimer's disease. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2018;11:429-40. doi: 10.1016/j.omtn.2018.03.007.
  33. Hanafy AS, Farid RM, Helmy MW, ElGamal SS. Pharmacological, toxicological and neuronal localization assessment of galantamine/chitosan complex nanoparticles in rats: future potential contribution in Alzheimer's disease management. *Drug Deliv.* 2016;23(8):3111-22. doi: 10.3109/10717544.2016.1153748.
  34. He G, Luo W, Li P, et al. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Nature.* 2010;467(7311):95-8. doi: 10.1038/nature09325.
  35. Hegazy MA, Maklad HM, Samy DM, Abdelmonsif DA, El Sabaa BM, Elnozahy FY. Cerium oxide nanoparticles could ameliorate behavioral and neurochemical impairments in 6-hydroxydopamine induced Parkinson's disease in rats. *Neurochem Int.* 2017;108:361-71. doi: 10.1016/j.neuint.2017.05.011.
  36. Heidenreich M, Zhang F. Applications of CRISPR-Cas systems in neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2015;17(1):36-44. doi: 10.1038/nrn.2015.2.
  37. Heman-Ackah SM, Bassett AR, Wood MJ. Precision modulation of neurodegenerative disease-related gene expression in human iPSC-Derived neurons. *Sci Rep.* 2018;6(1):28420. doi: 10.1038/srep28420.
  38. Hoppe JB, Coradini K, Frozza RL, et al. Free and nanoencapsulated curcumin suppress  $\beta$ -amyloid-induced cognitive impairments in rats: Involvement of BDNF and Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway. *Neurobiol Learn Mem.* 2013;106:134-44. doi: 10.1016/j.nlm.2013.08.001.
  39. Hsiao HY, Chen YC, Chen HM, Tu PH, Chern Y. A critical role of astrocyte-mediated nuclear factor- $\kappa$ B-dependent inflammation in Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 2013;22(9):1826-42. doi: 10.1093/hmg/ddt036.
  40. Jakob-Roetne R, Jacobsen H. Alzheimer's disease: from pathology to therapeutic approaches. *Angew Chem Int Ed.* 2009;48(17):3030-59. doi: 10.1002/anie.200802808.
  41. Jaruszewski KM, Ramakrishnan S, Poduslo JF, Kandimalla KK. Chitosan enhances the stability and targeting of immuno-nanovesicles to cerebro-vascular deposits of Alzheimer's disease amyloid protein. *Nanomedicine.* 2012;8(2):250-60. doi: 10.1016/j.nano.2011.06.008.
  42. Jeon SG, Cha MY, Kim JI, et al. Vitamin D-binding protein-loaded PLGA nanoparticles suppress Alzheimer's disease-related pathology in 5XFAD mice. *Nanomedicine.* 2019;17:297-307. doi: 10.1016/j.nano.2019.02.004.
  43. Jin H, Chen WQ, Tang XW, et al. Polyhydroxylated C60, fullerolens, as glutamate receptor antagonists and neuroprotective agents. *J Neurosci Res.* 2000;62(4):600-7. doi: 10.1002/1097-4547(20001115)62:4<600::AID-JNR15>3.0.CO;2-F.
  44. Kacher R, Lamazière A, Heck N, et al. CYP46A1 gene therapy deciphers the role of brain cholesterol metabolism in Huntington's disease. *Brain.* 2019;142(8):2432-50. doi: 10.1093/brain/awz174.
  45. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2018;386(9996):896-912. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61393-3.
  46. Kampmann M. A CRISPR approach to neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med.* 2018;23(6):483-5. doi: 10.1016/j.molmed.2017.04.003.
  47. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Exp Neurobiol.* 2015;24(4):325-40. doi: 10.5607/en.2015.24.4.325.
  48. Klaassens BL, van Gerven JM, Klaassen ES, van der Grond J, Rombouts SA. Cholinergic and serotonergic modulation of resting state functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *NeuroImage.* 2019;199:143-52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.044.
  49. Kurakhmaeva KB, Djindjikhshvili IA, Petrov VE, et al. Brain targeting of nerve growth factor using poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *J Drug Target.* 2009;17(8):564-74. doi: 10.1080/10611860903112842.
  50. Kwon HJ, Kim D, Seo K, et al. Ceria nanoparticle systems for selective scavenging of mitochondrial, intracellular, and extracellular reactive oxygen species in Parkinson's disease. *Angew Chem.* 2018;130(30):9552-6. doi: 10.1002/ange.201805052.
  51. Lafuente JV, Requejo C, Ugedo L. Nanoneuroprotection and Nanoneurotoxicology: In: Nanodelivery of therapeutic agents in Parkinson's disease. Elsevier; 2019:263-79. doi: 10.1016/bs.pbr.2019.03.004.
  52. Leoni V, Long JD, Mills JA, Di Donato S, Paulsen JS. Plasma 24S-hydroxycholesterol correlation with markers of Huntington disease progression. *Neurobiol Dis.* 2013;55:37-43. doi: 10.1016/j.nbd.2013.03.013.
  53. Li Y, Chen Z, Lu Z, et al. «Cell-addictive» dual-target traceable nanodrug for Parkinson's disease treatment via flotillins pathway. *Theranostics.* 2018;8(19):5469-81. doi: 10.7150/thno.28295.
  54. Liu Z, Gao X, Kang T, et al. B6 peptide-modified PEG-PLA nanoparticles for enhanced brain delivery of neuroprotective peptide. *Bioconjugate Chem.* 2013;24(6):997-1007. doi: 10.1021/bc400055h.
  55. Liu Z, Zhou T, Ziegler AC, Dimitrion P, Zuo L. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications. *oxidative Med Cell Longev.* 2017;2017:1-11. doi: 10.1155/2017/2525967.
  56. Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci.* 1998;158(1):47-52. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00092-6.
  57. Lu Z, Marks E, et al. Altered selenium status in Huntington's disease: Neuroprotection by selenite in the N171-82Q mouse model. *Neurobiol Dis.* 2014;71:34-42. doi: 10.1016/j.nbd.2014.06.022.
  58. Manafirad A, Farzadfar F, Habibi L, et al. Is amyloid- $\beta$  an innocent bystander and marker in Alzheimer's disease? Is the liability of multivalent cation homeostasis and its influence on amyloid- $\beta$  function the real mechanism? *J Alzheimers Dis.* 2018;42(1):69-85. doi: 10.3233/jad-140321.
  59. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):702-16. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70119-8. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2011 Jun;10(6):501. PMID: 20610346.
  60. Mani S, Jindal D, Singh M. Gene therapy, A potential therapeutic tool for neurological and neuropsychiatric disorders: applications, challenges and future prospective. *Curr Gene Ther.* 2023;23(1):20-40. doi: 10.2174/1566523222666220328142427.
  61. Manjunath K, Venkateswarlu V. Pharmacokinetics, tissue distribution and bioavailability of nitrendipine solid lipid nanoparticles after intravenous and intraduodenal administration. *J Drug Target.* 2006;14(9):632-45. doi: 10.1080/10611860600888850.
  62. Marullo M, Valenza M, Leoni V, et al. Pitfalls in the detection of cholesterol in Huntington's disease models. *PLoS Curr.* 2012. 4:e505886e9a1968. PMID: 23145355. PMCID: PMC3493072.
  63. Matsuzaki K. Physicochemical interactions of amyloid  $\beta$ -peptide with lipid bilayers. *Biochim Biophys Acta (BBA) Biomembr.* 2007;1768(8):1935-42. doi: 10.1016/j.bbame.2007.02.009.
  64. Modi G, Pillay V, Choonara YE. Advances in the treatment of neurodegenerative disorders employing nanotechnology. *Ann New York Acad Sci.* 2009;1184(1):154-72. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05108.x.
  65. Mohanraj K, Sethuraman S, Krishnan UM. Development of poly(butylene succinate) microspheres for delivery of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Biomed Mater Res.* 2018;101B(5):840-7. doi: 10.1002/jbm.b.32888.
  66. Monge-Fuentes V, Biolchi Mayer A, Lima MR, et al. Dopamine-loaded nanoparticle systems circumvent the blood-brain barrier restoring motor function in mouse model for Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2021;11(1). doi: 10.1038/s41598-021-94175-8.
  67. Mourtas S, Canovi M, Zona C, et al. Curcumin-decorated nanoliposomes with very high affinity for amyloid- $\beta$ 1-42 peptide. *Biomaterials.* 2011;32(6):1635-45. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.027.
  68. Naqvi S, Panghal A, Flora SJ. Nanotechnology: a promising approach for delivery of neuroprotective drugs. *Front Neurosci.* 2020;14:494. doi: 10.3389/fnins.2020.00494.
  69. Naskhi A, Jabbari S, Othman GQ, et al. Vitamin K1 as a potential molecule for reducing single-walled carbon nanotubes-stimulated  $\alpha$ -synuclein structural changes and cytotoxicity. *Int J Nanomed.* 2019;14:8433-44. doi: 10.2147/ijn.s223182.
  70. Ngowi EE, Wang YZ, Qian L, et al. The application of nanotechnology for the diagnosis and treatment of brain diseases and disorders. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:629832. doi: 10.3389/fbioe.2021.629832.
  71. Nguyen TT, Dung Nguyen TT, et al. Nanotechnology-based drug delivery for central nervous system disorders. *Biomed Amp Pharmacother.* 2021;143:112117. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112117.
  72. Nguyen TT, Nguyen TT, Nguyen TK, Vo TK, Vo VG. Advances in developing therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Biomed Amp Pharmacother.* 2021;139:111623. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111623.

73. Nguyen TT, Ta QT, Nguyen TK, Nguyen TT, Van Giao V. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3165. doi: 10.3390/ijms21093165.
74. Nguyen TT, Ta QT, Nguyen TT, Le TT, Vo VG. Role of insulin resistance in the Alzheimer's disease progression. *Neurochem Res*. 2020;45(7):1481-91. doi: 10.1007/s11064-020-03031-0.
75. Niu S, Zhang LK, Zhang L, et al. Inhibition by multifunctional magnetic nanoparticles loaded with alpha-synuclein RNAi plasmid in a Parkinson's disease Model. *Theranostics*. 2018;7(2):344-56. doi: 10.7150/thno.16562.
76. Ortiz-Virumbrales M, Moreno CL, Kruglikov I, et al. CRISPR/Cas9-Correctable mutation-related molecular and physiological phenotypes in iPSC-derived Alzheimer's PSEN2 N141I neurons. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1). doi: 10.1186/s40478-017-0475-z.
77. Park H, Oh J, Shim G, et al. In vivo neuronal gene editing via CRISPR-Cas9 amphiphilic nanocomplexes alleviates deficits in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2017;22(4):524-8. doi: 10.1038/s41593-019-0352-0.
78. Passoni A, Favagrossa M, Colombo L, et al. Efficacy of cholesterol nose-to-brain delivery for brain targeting in Huntington's disease. *ACS Chem Neurosci*. 2019;11(3):367-72. doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00581.
79. Pillay S, Pillay V, Choonara YE, et al. Design, biometric simulation and optimization of a nano-enabled scaffold device for enhanced delivery of dopamine to the brain. *Int J Pharm*. 2009;382(1-2):277-90. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.08.021.
80. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13.
81. Qu ZS, Li L, Sun XJ, et al. Glycogen synthase kinase-3 regulates production of amyloid- $\beta$  peptides and tau phosphorylation in diabetic rat brain. *Sci World J*. 2014;2014:1-8. doi: 10.1155/2014/878123.
82. Raj R, Wairkar S, Sridhar V, Gaud R. Pramipexole dihydrochloride loaded chitosan nanoparticles for nose to brain delivery: Development, characterization and in vivo anti-Parkinson activity. *Int J Biol Macromol*. 2017;109:27-35. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.056.
83. Ramachandran S, Thangarajan S. Thymoquinone loaded solid lipid nanoparticles counteracts 3-nitropropionic acid induced motor impairments and neuroinflammation in rat model of Huntington's disease. *Metab Brain Dis*. 2018;33(5):1459-70. doi: 10.1007/s11011-018-0252-0.
84. Rukmangathen R, Yallamalli IM, Yalavarthi PR. Biopharmaceutical potential of selegiline loaded chitosan nanoparticles in the management of Parkinson's disease. *Curr Drug Discov Technol*. 2019;16(4):417-25. doi: 10.2174/1570163815666180418144019.
85. Sánchez-López F, Tasset I, Agüera E, et al. Oxidative stress and inflammation biomarkers in the blood of patients with Huntington's disease. *Neurol Res*. 2012;34(7):721-4. doi: 10.1179/1743132812y.0000000073.
86. Saraiva J, Nobre RJ, Pereira de Almeida L. Gene therapy for the CNS using AAVs: The impact of systemic delivery by AAV9. *J Control Release*. 2016;241:94-109. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.09.011.
87. Sardoiwala MN, Srivastava AK, Kaundal B, Karmakar S, Choudhury SR. Recuperative effect of metformin loaded polydopamine nanoformulation promoting EZH2 mediated proteasomal degradation of phospho- $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease model. *Nanomedicine*. 2020;24:102088. doi: 10.1016/j.nano.2019.102088.
88. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.
89. Shayganfar M. A review on chitosan in drug delivery for the treatment of neurological and psychiatric disorders. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22. doi: 10.2174/1389201022666210622111028.
90. Shin JY, Fang ZH, Yu ZX, Wang CE, Li SH, Li XJ. Expression of mutant huntingtin in glial cells contributes to neuronal excitotoxicity. *J Cell Biol*. 2005;171(6):1001-12. doi: 10.1083/jcb.200508072.
91. Soares Romeiro LA, da Costa Nunes JL, de Oliveira Miranda C, et al. Novel sustainable-by-design HDAC inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *ACS Med Chem Lett*. 2019;10(4):671-6. doi: 10.1021/acsmchemlett.9b00071.
92. Soldner F, Stelzer Y, Shivalila CS, et al. Parkinson-associated risk variant in distal enhancer of  $\alpha$ -synuclein modulates target gene expression. *Nature*. 2016;533(7601):95-9. doi: 10.1038/nature17939.
93. Sonawane SK, Ahmad A, Chinnathambi S. Protein-capped metal nanoparticles inhibit tau aggregation in Alzheimer's disease. *ACS Omega*. 2019;4(7):12833-40. doi: 10.1021/acsomega.9b01411.
94. Soursou G, Alexiou A, Ashraf G, Siyal A, Mushtaq G, Kamal M. Applications of nanotechnology in diagnostics and therapeutics of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Curr Drug Metab*. 2018;16(8):705-12. doi: 10.2174/138920021608151107125049.
95. Squadrone S, Brizio P, Abete MC, Brusco A. Trace elements profile in the blood of Huntington' disease patients. *J Trace Elements Med Biol*. 2020;57:18-20. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.09.006.
96. Sridhar V, Gaud R, Bajaj A, Wairkar S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasally administered selegiline nanoparticles with improved brain delivery in Parkinson's disease. *Nanomedicine*. 2018;14(8):2609-18. doi: 10.1016/j.nano.2018.08.004.
97. Stacy M, Jankovic J. Current approaches in the treatment of Parkinson's disease. *Annu Rev Med*. 1993;44(1):431-40. doi: 10.1146/annurev.me.44.020193.002243.
98. Stoy N, Mackay GM, Forrester CM, et al. Tryptophan metabolism and oxidative stress in patients with Huntington's disease. *J Neurochem*. 2005;93(3):611-23. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03070.x.
99. Tang T, Valenzuela A, Petit F, et al. In vivo MRI of functionalized iron oxide nanoparticles for brain inflammation. *Contrast Media Amp Mol Imaging*. 2018;2018:1-10. doi: 10.1155/2018/3476476.
100. Tang TS, Tu H, Chan EY, et al. Huntingtin and Huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1,4,5) triphosphate receptor type 1. *Neuron*. 2003;39(2):227-39. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00366-0.
101. Trohn T, Kim N, Isho FN, Mack JM. The Potential of CRISPR/Cas9 gene editing as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *J Alzheimer S Dis Amp Park*. 2018;8(3):439. doi: 10.4172/2161-0460.1000439.
102. Valenza M, Chen JY, Di Paolo E, et al. Cholesterol-loaded nanoparticles ameliorate synaptic and cognitive function in Huntington's disease mice. *EMBO Mol Med*. 2015;7(12):1547-64. doi: 10.15252/emmm.201505413.
103. Veres A, Gosis BS, Ding Q, et al. Low incidence of off-target mutations in individual CRISPR-Cas9 and TALEN targeted human stem cell clones detected by whole-genome sequencing. *Cell Stem Cell*. 2014;15(1):27-30. doi: 10.1016/j.stem.2014.04.020.
104. Vinogradov SV, Batrakova EV, Kabanov AV. Nanogels for oligonucleotide delivery to the brain. *Bioconjugate Chem*. 2004;15(1):50-60. doi: 10.1021/bc034164r.
105. Vong LB, Sato Y, Chonpathompikunlert P, Tanasawet S, Hutmekalin P, Nagasaki Y. Self-assembled polydopamine nanoparticles improve treatment in Parkinson's disease model mice and suppress dopamine-induced dyskinesia. *SSRN Electron J*. 2020Jun;109:220-228. doi: 10.2139/ssrn.3539216.
106. Wang X, Cao C, Huang J, et al. One-step generation of triple gene-targeted pigs using CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep*. 2018;6(1):20620. doi: 10.1038/srep20620.
107. Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *Lancet Neurol*. 2018;16(10):837-47. doi: 10.1016/s1474-4422(17)30280-6.
108. Witt J, Marks WJ. An update on gene therapy in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(4):362-70. doi: 10.1007/s11910-011-0197-8.
109. Xiao RZ, Zeng ZW, Zhou GL, Wang JJ, Li FZ, Wang AM. Recent advances in PEG-PLA block copolymer nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2010;5:1057-65. doi: 10.2147/IJN.S14912. PMID: 21170353; PMCID: PMC3000205.
110. Yang Z, Zhang Y, Yang Y, et al. Pharmacological and toxicological target organelles and safe use of single-walled carbon nanotubes as drug carriers in treating Alzheimer disease. *Nanomedicine*. 2010;6(3):427-41. doi: 10.1016/j.nano.2009.11.007.
111. Yoon HH, Ye S, Lim S, et al. CRISPR-Cas9 gene editing protects from the A53T-SNCA overexpression-induced pathology of Parkinson's disease in vivo. *CRISPR J*. 2022;5(1):95-108. doi: 10.1089/crispr.2021.0025. PMID: 35191750.
112. Yoosefian M, Rahmanifar E, Etmnan N. Nanocarrier for levodopa Parkinson therapeutic drug: comprehensive benserazide analysis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;46(Suppl 1):434-46. doi: 10.1080/21691401.2018.1430583.
113. Zhang H, Hao C, Qu A, et al. Light-induced chiral iron copper selenide nanoparticles prevent  $\beta$ -amyloidopathy in vivo. *Angew Chem*. 2020;132(18):7197-204. doi: 10.1002/ange.202002028.
114. Zhang L, Zhao P, Yue C, et al. Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease. *Biomaterials*. 2019;197:393-404. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.037.
115. Zhang Y, Calon F, Zhu C, Boado RJ, Pardridge WM. Intravenous nonviral gene therapy causes normalization of striatal tyrosine hydroxylase and reversal of motor impairment in

- experimental parkinsonism. *Hum Gene Ther.* 2003;14(1):1-12. doi: 10.1089/10430340360464660.
116. Zhang YW, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain.* 2011;4(1):3. doi: 10.1186/1756-6606-4-3.
117. Zhao N, Yang X, Calvelli HR, et al. Antioxidant nanoparticles for concerted inhibition of  $\alpha$ -synuclein fibrillization, and attenuation of microglial intracellular aggregation and activation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:112. doi: 10.3389/fbioe.2020.00112.

Ye.V. RUDENKO, S.M. SHOLOMON  
Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Prospects of using gene therapy and nanotechnologies for the treatment of neurodegenerative diseases

In the literature review, an attempt is made to systematize scientific literature regarding the possible prospects of applying gene therapy and nanotechnologies for the treatment of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease. It provides a brief description of the likely etiology and pathogenesis of these diseases and offers examples of potential gene targets for therapeutic interventions. The review lists the shortcomings of traditional treatment strategies for neurodegenerative diseases, including typical obstacles related to drug delivery pathways, overcoming the blood-brain barrier, toxicity, and more. It describes the prospects of using nanotechnologies as technical tools for modifying various structures at the molecular level to achieve desired characteristics. In particular, nanotechnologies are described as means that have the potential to assist in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases, facilitate drug delivery to the central nervous system (CNS), and enhance their effectiveness. The possibility of using nanocomplexes, manufactured using various modern technologies, is also considered, including a focus on metallic, inorganic, polymeric, lipid nanoparticles, and more. The review also outlines the prospects of gene therapy, its potential for treating disorders of the nervous system through the delivery of genetic material to produce therapeutic molecules. In the context of gene therapy, special emphasis is placed on CRISPR/Cas9 technology, which has been introduced for gene editing in eukaryotic cells and is considered an economically efficient and promising method. Thus, this literature review is focused on the application of nanotechnologies and gene therapy for the treatment of neurodegenerative diseases.

**Keywords:** gene therapy, neurodegenerative disease, neurological disorders, nanotechnology, nanotechnology in neurology, gene therapy in neurology, Huntington's disease, Alzheimer's disease, nanotherapy, Parkinson's disease.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Руденко ЄВ, Шоломон С.М. Перспективи застосування генної терапії та нанотехнологій для лікування нейродегенеративних захворювань. *Український неврологічний журнал.* 2023;1-4:45-55. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-45.
- Rudenko YeV, Sholomon SM. (Prospects of using gene therapy and nanotechnologies for the treatment of neurodegenerative diseases). *Ukrainian Neurological Journal.* 2023;1-4:45-55. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-45>. Ukrainian.



Ю.Л. КУЧИН<sup>1</sup>, Д.О. ГОВСЄЄВ<sup>1</sup>,  
Р.В. ГИБАЛО<sup>2</sup>, Г.І. ПОСТЕРНАК<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ<sup>2</sup>Національний військово-медичний клінічний центр  
«Головний військовий клінічний госпіталь», Київ

## Нейропатичний компонент болю у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями

У пацієнтів із мінно-вибуховими пораненнями хронічний біль спостерігається у середньому в 83,3 % випадків. З'ясовано, що на це впливає кількість поранених анатомічних ділянок тіла. Так, у пацієнтів, які отримали поранення в 1 чи 2 анатомічні ділянки тіла, частота хронізації болю становить 82,2 %, а в осіб, які отримали поранення в  $\geq 3$  анатомічні ділянки тіла, — 91,7 %.

**Мета роботи** — дослідити наявність нейропатичного компонента болю у пацієнтів із мінно-вибуховими пораненнями та його вплив на частоту хронізації болю.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати лікування 280 пацієнтів, які отримали мінно-вибухові поранення під час бойових дій. Оскільки кількість поранених анатомічних ділянок тіла впливає на хронізацію болю, пацієнтів розділили на дві групи: до групи 1 віднесли 169 пацієнтів із пораненнями в 1 чи 2 анатомічні ділянки тіла, до групи 2 — 111 пацієнтів із пораненнями більше 2 анатомічних ділянок. Для діагностики нейропатичного болю застосовували опитувальник Douleur Neuropathique 4 questions.

**Результати.** Дані діагностичного опитувальника Douleur Neuropathique 4 questions свідчать про те, що в усіх пацієнтів був наявний нейропатичний компонент болю (4—6 балів). На всіх етапах лікування не виявлено статистично значущої різниці між групами: під час лікування у військових мобільних госпіталях ( $p = 0,911$ ) і військово-медичних клінічних центрах ( $p = 0,771$ ), на момент виписки зі стаціонару ( $p = 0,931$ ), через 1 місяць після виписки ( $p = 0,949$ ), 3 міс ( $p = 0,931$ ), 6 міс ( $p = 0,927$ ) і 12 міс ( $p = 0,842$ ).

**Висновки.** Пацієнти, які отримали мінно-вибухові поранення, мають високу частоту хронізації болю. На ризик хронізації впливає нейропатичний компонент болю, який був наявний у всіх пацієнтів.

**Ключові слова:** нейропатичний компонент болю, мінно-вибухові поранення, хронічний біль.

У пацієнтів, які отримали мінно-вибухові поранення під час виконання бойових завдань, хронічний біль трапляється дуже часто та має складний багатофакторний механізм формування і трансформації. Такий біль постійно нагадує про події, які призвели до травми [1, 6]. Спогади про події за межового перенапруження психоемоційної сфери у віддалений період [6, 7] стають підґрунтям для формування станів психічної дезадаптації [4]. Наслідки мінно-вибухових поранень не усуваються «фізичним» лікуванням [2, 3]. Такий біль може супроводжувати людину протягом усього життя. Чи вдасться допомогти такому пацієнту, залежить лише від компетентності лікаря. Сійкі стани із

саморуйнівою поведінкою — це вже проблема державного рівня [5].

Нейропатичний компонент болю у пацієнтів, які отримали мінно-вибухові поранення під час виконання бойових завдань, потребує вивчення, оскільки в літературі є описи поодиноких клінічних випадків. Суб'єктивні відчуття та емоції, які переживають пацієнти після поранення в умовах бойових дій, мають особливості.

**Мета роботи** — дослідити наявність нейропатичного компонента болю у пацієнтів із мінно-вибуховими пораненнями та його вплив на частоту хронізації болю.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено у Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний

Стаття надійшла до редакції 23 лютого 2023 р.

Т а б л и ц я 1

Загальна характеристика пацієнтів із мінно-вибуховими пораненнями (Me (Q<sub>I</sub>—Q<sub>III</sub>))

Показник	Група 1 (n = 169)	Група 2 (n = 111)	Рівень значущості відмінності (p)
Вік, роки	32 (26—41)	30 (24—42)	0,224
Стать (чоловіки)	169	111	> 0,999
Зріст, см	178,0 (175,0—182,0)	180,0 (174,25—185,00)	0,149
Маса тіла, кг	79,0 (74,75—84,00)	84,0 (74,5—88,0)	0,003
Кількість операцій	5 (4—7)	5 (4—7)	0,495
Середня тривалість анестезій, хв	125,0 (110,0—150,0)	130,0 (120,0—160,0)	0,486
Середня тривалість операцій, хв	115,0 (100,0—135,0)	115,0 (90,0—127,5)	0,331

Порівняння проведено за критерієм Манна—Уїтні.

військовий клінічний госпіталь». Використано дані з історій хвороби за період з 2014 до 2021 р. Збір даних здійснювали на етапах лікування: 1) у військових мобільних госпіталях, 2) військово-медичних клінічних центрах, 3) через 1, 3, 6 і 12 міс після виписки із стаціонару.

Проаналізовано результати лікування 280 пацієнтів, які отримали мінно-вибухові поранення під час бойових дій. Оскільки кількість поранених анатомічних ділянок тіла впливає на хронізацію болю [3], пацієнтів розділили на дві групи: до групи 1 віднесли 169 пацієнтів із пораненнями в 1 чи 2 анатомічні ділянки тіла, до групи 2 — 111 пацієнтів із пораненнями більше 2 анатомічних ділянок. Усі пацієнти були чоловічої статі.

За шкалою American Society of Anesthesiologists (ASA) оцінювали анестезіологічний ризик. Нейропатичний компонент болю діагностували за допомогою опитувальника для виявлення нейропатичного болю Douleur Neuropathique 4 questions (DN4).

Проведення дослідження схвалене комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 158 від 23 травня 2022 року).

Для аналізу результатів дослідження використано пакет EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія). Для перевірки розподілу кількісних показників на нормальність застосовували критерій Шапіро—Уїлка. Закон розподілу відрізнявся від нормального, тому для представлення кількісних показників розраховували медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q<sub>I</sub>—Q<sub>III</sub>). Порівняння показників у двох групах проводили за критерієм Манна—Уїтні. Для аналізу динаміки показників використано критерій Фрідмана для зв'язаних вибірок, постеріорне порівняння проведено з використанням поправки Бонферроні. Для якісних показників наведено абсолютну частоту вияву ознаки та відносну частоту. Для порівняння двох груп використано критерій  $\chi^2$

Т а б л и ц я 2

## Види анестезії та анестезіологічний ризик за ASA у пацієнтів із мінно-вибуховими пораненнями

Показник	Група 1 (n = 169)	Група 2 (n = 111)	p	
Вид анестезій	ЗА	60 (35,5 %)	45 (40,5 %)	0,380
	РА	54 (32,0 %)	27 (24,3 %)	
	РА + С	55 (32,5 %)	39 (35,1 %)	
ASA	2	4 (2,4 %)	0 (0,0 %)	0,141
	3	136 (80,5 %)	97 (87,4 %)	
	4	29 (17,2 %)	14 (12,6 %)	

Примітка. Порівняння проведено за критерієм  $\chi^2$  з урахуванням поправки на неперервність.

p — Рівень значущості відмінності. ЗА — загальна анестезія; РА — регіонарна анестезія; РА + С — регіонарна анестезія з седацією.

з урахуванням поправки на неперервність. При проведенні аналізу в усіх випадках за критичний рівень значущості прийнято 0,05.

## Результати та обговорення

При проведенні аналізу не виявлено статистично значущої відмінності за віком пацієнтів у групах (p = 0,695 за критерієм Манна—Уїтні). Групи були порівнянні за віком, зростом (p = 0,799), масою тіла пацієнтів (p = 0,855), кількістю виконаних операцій (p = 0,423), середньою тривалістю анестезій (p = 0,731) та операцій (p = 0,637) (табл. 1).

Дані щодо видів анестезій, застосованих у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями, наведено у табл. 2.

За даними табл. 2 не виявлено статистично значущої різниці за ASA між групами (p = 0,141). Групи порівнянні за анестезіологічним ризиком, а також за видами анестезій (p = 0,380).

Дані щодо виявлення нейропатичного компонента болю у пацієнтів із мінно-вибуховими пораненнями під час періоду дослідження наведено

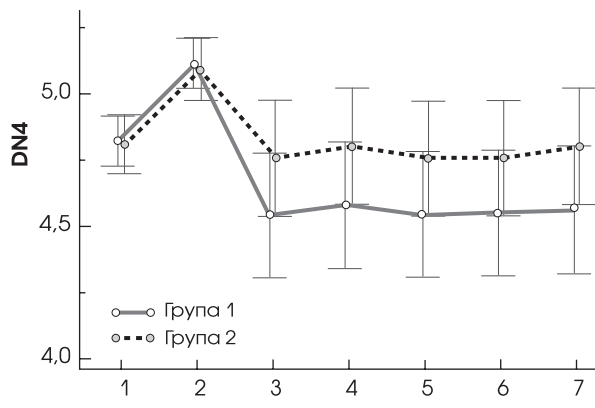
Таблиця 3

Результати діагностики нейропатичного компонента за DN4 (бал) у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями під час періоду спостереження (Me (Q<sub>I</sub>—Q<sub>III</sub>))

Етап спостереження	Група 1 (n = 169)	Група 2 (n = 111)	Рівень значущості відмінності (p)
Під час лікування у військових мобільних госпіталях	5 (4—5)	5 (4—5)	0,911
Під час лікування у військово-медичних клінічних центрах	5 (5—6)	5 (5—5)	0,771
При виписці зі стаціонару військово-медичних клінічних центрів	5 (4—6)	5 (4—5)	0,931
Через 1 міс після виписки	5 (4—6)	5 (5—5)	0,949
Через 3 міс після виписки	5 (4—6)	5 (4—5)	0,977
Через 6 міс після виписки	5 (4—6)	5 (4—5)	0,927
Через 12 міс після виписки	5 (4—6)	5 (5—5)	0,842

Порівняння проведено за критерієм Манна—Уїтні.

\*Різниця є статистично значущою за методом FDR (Benjamini, Y. and Hochberg, Y., 1995).



Рисунк. Динаміка показника DN4

1 — під час лікування у військових мобільних госпіталях;  
2 — під час лікування у військово-медичних клінічних центрах;  
3 — під час виписки із військово-медичних клінічних центрів;  
4 — через 1 міс після поранення;  
5 — через 3 міс після поранення;  
6 — через 6 міс після поранення;  
7 — через 12 міс після поранення. Вказано середнє значення показника та його 95 % довірчий інтервал.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю. К., Д. Г.;

збір, обробка матеріалів, оформлення рисунків — Г. П.;

аналіз отриманих даних, написання тексту — Р. Г.; редагування — Ю. К.

## Література

- Кучин ЮЛ, Горошко ВР. Больовий синдром у пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами. Медицина невідкладних станів. 2022;17(7):24-31. doi: 10.22141/2224-0586.17.7.2021.244591.
- Кучин ЮЛ, Горошко ВР. Вплив виду анестезіологічного забезпечення під час виконання реконструктивних оперативних втручань на кінцеві результати лікування пацієнтів з вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами. Сучасні аспекти військової медицини. 2021;28(2):92-104. doi: 10.32751/2310-4910-2021-28-2-8.
- Kuchyn I, Horoshko V. Chronic pain in patients with gunshot wounds. BMC Anesthesiol. 2023;23(1):47. doi: 10.1186/s12871-023-02005-3.
- Kuchyn IuL, Horoshko VR. Predictors of treatment failure among

у табл. 3, а динаміка цього показника — на рисунку. На всіх етапах лікування, під час виписки зі стаціонарного лікування у військово-медичних клінічних центрах та через 1, 3, 6 та 12 міс не виявлено статистично значущої різниці між групами за наявністю нейропатичного компонента болю. Як видно з даних табл. 3, у всіх пацієнтів спостерігався нейропатичний компонент болю (DN4 ≥ 4). Це свідчить про те, що висока частота хронізації болю, ймовірно, частково пов'язана із наявністю нейропатичного компонента.

## Висновки

Дані діагностичного опитувальника DN4 вказують на наявність нейропатичного компонента болю у всіх пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями. Цей чинник є одним із компонентів хронізації болю.

Отримані дані слід урахувувати при лікуванні таких пацієнтів.

patients with gunshot wounds and post-traumatic stress disorder. BMC Anesthesiol. 2021;21:263. doi: 10.1186/s12871-021-01482-8.

- Lee H, Kong V, Cheung C, et al. Trends in the management of abdominal gunshot wounds over the last decade: a South African experience. World J Surg. 2022;46(5):998-1005. doi: 10.1007/s00268-022-06469-1.
- Miller K, Bennis M, Bozeman M, et al. Operative management of thoracic gunshot wounds: more aggressive treatment has been required over time. Am Surg. 2019;85(11):1205-8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775959/.
- Zeineddin A, Williams M, Nonez H, et al. Gunshot injuries in American Trauma Centers: Analysis of the lethality of multiple gunshot wounds. Am Surg. 2021;87(1):39-44. doi: 10.1177/0003134820949515.

Iu.L. KUCHYN<sup>1</sup>, D.O. GOVSIEIEV<sup>1</sup>, R.V. GYBALO<sup>2</sup>, H.I. POSTERNAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Kyiv

## Neuropathic component of pain in patients with mine blast wounds

In patients with mine blast wounds, chronic pain is observed in an average of 83.3 % of cases, and it has been found that this is influenced by the number of anatomical body parts injured. For patients who sustained injuries in 1 or 2 anatomical body parts, the frequency of pain chronicity is 82.2 %, while in individuals who suffered injuries in  $\geq 3$  anatomical body parts, it is 91.7%.

**Objective** — to investigate the presence of a neuropathic component of pain in patients with mine blast wounds and its impact on the frequency of pain chronicity.

**Materials and methods.** The results of the treatment of 280 patients who suffered blast injuries during combat operations were analyzed. Since the number of anatomically affected body regions affects pain chronicization, patients were allocated into two groups: Group 1 included 169 patients with injuries in 1 or 2 anatomical body regions, and Group 2 included 111 patients with injuries in more than 2 anatomical regions. The Douleur Neuropathique 4 questions questionnaire was used to diagnose neuropathic pain.

**Results.** Data from the Douleur Neuropathique 4 questions diagnostic questionnaire indicate that all patients had a neuropathic component of pain (4—6 points). There was no statistically significant difference at all stages of treatment: in military mobile hospitals ( $p = 0.911$ ), in military medical clinical centers ( $p = 0.771$ ), at the time of discharge from inpatient treatment ( $p = 0.931$ ), one month after discharge ( $p = 0.949$ ), three months after discharge ( $p = 0.931$ ), six months after discharge ( $p = 0.927$ ), and twelve months after discharge ( $p = 0.842$ ).

**Conclusions.** Patients who received mine blast wounds have a high frequency of chronic pain. The risk of chronicity is influenced by the neuropathic component of pain, which was present in all patients in this category, as indicated by the data from the Douleur Neuropathique 4 questions diagnostic questionnaire.

**Keywords:** neuropathic component of pain, mine blast wounds, chronic pain.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Кучин ЮЛ, Говсєєв ДО, Гібало РВ, Постернак ПІ. Нейропатичний компонент болю у пацієнтів із міно-вибуховими пораненнями. Український неврологічний журнал. 2023;1-4:56-59. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-56.

Kuchyn IuL, Govsiev DO, Gybalo RV, Posternak HI. (Neuropathic component of pain in patients with mine blast wounds). Ukrainian Neurological Journal. 2023;1-4:56-59. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-56>. Ukrainian.





Д.М. ХРАМЦОВ, М.С. ВІКАРЕНКО

Чорноморський національний університет  
імені Петра Могили, Миколаїв

## Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин

**Мета роботи** — оцінити діагностичну цінність ультразвукового скринінгу при хворобі дрібних судин (ХДС).

**Матеріали та методи.** Дослідження проведене на клінічних базах кафедри терапевтичних дисциплін Чорноморського національного університету імені Петра Могили (м. Одеса, м. Миколаїв) у 2020—2022 рр. Обстежено 46 пацієнтів з верифікованим діагнозом ХДС. Для верифікації використано високопольну МРТ 1,5 Тл (Siemens Symphony, Німеччина). Наявність вогнищевих уражень білої речовини головного мозку оцінювали на аксіальних T2-зважених і FLAIR-послідовностях за допомогою шкал Fazekas, Scheltens та Koedam. Когнітивні функції оцінювали за допомогою короткої шкали оцінки вищих психічних функцій (Mini Mental State Examination (MMSE)). Усім пацієнтам проведено доплерографічне дослідження судин головного мозку за допомогою апарата Toshiba Aplio 500 (Японія). Як контроль обстежено 30 осіб аналогічного віку без ознак ХДС. Статистичну обробку даних проводили методами дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням програмного забезпечення Statistica 14.0 (ПІВСО, США).

**Результати.** Середній вік пацієнтів основної групи становив  $(64,2 \pm 1,1)$  року, контрольної —  $(59,9 \pm 2,6)$  року. У всіх пацієнтів основної групи відзначено помірне зниження когнітивних здібностей (оцінка за MMSE —  $(23,5 \pm 0,4)$  бала), у контрольній групі —  $(26,7 \pm 0,5)$  бала ( $p < 0,05$ ). При оцінці результатів МРТ у всіх пацієнтів виявлено явища лейкоенцефалопатії. У 9 (19,6 %) пацієнтів визначено ступінь I за шкалою Fazekas, у 22 (47,8 %) — ступінь II, у 15 (32,6 %) — ступінь III. У контрольній групі лише 4 (13,3 %) особи мали мінімальні ознаки лейкоенцефалопатії (I ступінь за шкалою Fazekas). Атрофія скроневої кори I ступеня за шкалою Scheltens виявлена у 14 (30,4 %) пацієнтів основної групи, атрофія парієтальної кори I ступеня за шкалою Koedam — у 8 (17,4 %). При ультразвуковому дослідженні ознаки субклінічного ураження сонних артерій визначено у 28 (69,9 %) хворих на ХДС та 5 (16,7 %) осіб у контрольній групі. При оцінці кровотоку по середній мозковій артерії в усіх хворих на ХДС зафіксовано підвищення індексу Гослінга в середньому до  $1,15 \pm 0,03$  та індексу Пурсело до  $0,66 \pm 0,03$ . Значення індексу корелювало зі ступенем ураження за шкалою Fazekas ( $r = 0,68$ ) та віком ( $r = 0,71$ ), меншою мірою — з виразністю атрофії скроневої і тім'яної кори ( $r = 0,35$  та  $r = 0,33$ ). У контрольній групі середні значення пульсативного індексу становили  $0,79 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ), індексу резистентності —  $0,57 \pm 0,03$ . При оцінці діагностичної цінності доплерометричного методу встановлено, що його чутливість — 0,96, специфічність — 0,85 ( $J = 0,81$ ).

**Висновки.** Доплерографія судин головного мозку має високу діагностичну цінність для виявлення захворювань дрібних судин і може бути використана для відбору кандидатів для нейровізуалізаційної верифікації ХДС.

**Ключові слова:** хвороба дрібних судин, діагностика, доплерографія, нейровізуалізація.

Хвороба дрібних судин (ХДС) головного мозку — це хронічне захворювання, що прогресує, артеріол, капілярів і дрібних вен, які живлять білу речовину та глибокі структури сірої речовини головного мозку [7, 13]. Захворювання характеризується різноманітною клінічною картиною і специфічними змінами при нейровізуалізації та нейропатологічних дослідженнях головного мозку [7, 10, 13].

Патологічні зміни дрібних судин (діаметром 50—400 мкм) призводять до пошкодження білої речовини підкіркових структур мозку [7, 12, 13]. Однак ХДС не обмежується судинами головного мозку, патологічний процес уражає весь організм. Він є клінічно гетерогенним і, за оцінками експертів, найпоширенішим цереброваскулярним захворюванням [4, 7, 12].

Хвороба дрібних судин є причиною близько 20 % інсультів, зокрема 25 % ішемічних інсультів і

Стаття надійшла до редакції 27 лютого 2023 р.

	Недавні малі субкортикальні інфаркти	Гіперінтенсивні ураження білої речовини	Лакуни	Периваскулярні простори	Церебральні мікрокровотечі
Приклад зображення					
Схема					
Діаметр	≤ 20 мм	Варіює	3—15 мм	≤ 2 мм	≤ 10 мм
DWI	↑	↔	↔/(↓)	↔	↔
FLAIR	↑	↑	↓	↓	↔
T2	↑	↑	↑	↑	↔
T1	↓	↔/(↓)	↓	↓	↔
T2*-weighted GRE	↔	↑	↔ (↓ при кровотечі)	↔	↓↓

Рис. 1. Нейровізуалізаційні ознаки хвороби дрібних судин (8)

45 % випадків судинних деменцій [4]. Номенклатура та рентгенологічні фенотипи ХДС узгоджені у 2013 р. Протокол STRIVE (Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [8] установлює діагностичні стандарти та оцінює індивідуальні рентгенологічні фенотипи CSVD та їхні клінічні наслідки (рис. 1).

Провідну роль у діагностиці ХДС відіграють магнітно-резонансна томографія (МРТ) і комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку, але МРТ має більшу чутливість і специфічність. Надійна рентгенологічна оцінка можлива лише за допомогою МРТ високої роздільності (принаймні 1,5 Тл) з дослідженнями у послідовностях FLAIR (відновлення інверсії з ослабленням рідини), T2\* (зважені зображення за допомогою градієнта відлуння T2\*) або SWI (зважене зображення за чутливістю), T1 (зважені зображення за допомогою градієнта відлуння T1) і DWI (дифузійно-зважене зображення) [7, 8, 11].

За даними різних авторів, частота ХДС у 6—10 разів вища, аніж частота гострих порушень мозкового кровообігу. Поширеність ХДС зростає з віком. Істотних гендерних відмінностей для захворювання не встановлено [7, 4, 10, 13].

Останніми роками збільшилася кількість публікацій, присвячених застосуванню методів ультразвукової діагностики при ХДС [2, 5, 9]. Йдеться переважно про виявлення супутніх стенозів брахіоцефальних судин та можливість оцінки мозкової

перфузії і скринінгу на наявність мікроемболів. Однак консенсусу щодо включення ультразвукових методів у протокол діагностики ХДС не досягнуто.

**Мета роботи** — оцінити діагностичну цінність ультразвукового скринінгу при хворобі дрібних судин.

#### Матеріали та методи

Дослідження проведено на клінічних базах кафедр терапевтичних дисциплін Чорноморського національного університету імені Петра Могили (м. Одеса, м. Миколаїв) у 2020—2022 рр. Обстежено 46 пацієнтів з верифікованим діагнозом ХДС. Для верифікації використано високопольну МРТ 1,5 Тл (Siemens Symphony, Німеччина).

Наявність вогнищевих уражень білої речовини головного мозку оцінювали на аксіальних T2-зважених і FLAIR-послідовностях за допомогою шкали Fazekas [14] та визначали стадію: 0 (відсутність уражень), 1 (неконфлюентні ураження), 2 (конфлюентні ураження), 3 (дифузні ураження). Ступінь медіальної скроневі атрофії оцінювали на T1-зважених зображеннях відповідно до шкали Scheltens [14]: 0 (без атрофії), 1 (легка атрофія), 2 (легка/помірна атрофія), 3 (помірна/виразна атрофія), 4 (виразна атрофія). Парієтальну атрофію оцінювали на T1-зважених зображеннях з використанням шкали Koedam [6], яка містить 4 ступені: 0 (без атрофії), 1 (легка атрофія), 2 (помірна

атрофія) і 3 (тяжка атрофія). Церебральні мікрокровотечі оцінювали за T2\*-зваженими градієнтними послідовностями з дихотомічною класифікацією відповідно до наявності чи відсутності [2, 6, 14].

Когнітивні функції оцінювали за допомогою короткої шкали оцінки вищих психічних функцій (Mini Mental State Examination (MMSE)) [15].

Усім пацієнтам проведено доплерографічне дослідження судин головного мозку за допомогою апарату Toshiba Arlio 500 (Японія) [1]. Як контроль обстежено 30 осіб аналогічного віку без ознак ХДС.

Статистичну обробку проводили методами дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням програмного забезпечення Statistica 14.0 (TIBCO, США) [3].

### Результати та обговорення

Середній вік пацієнтів основної групи становив (64,2 ± 1,1) року, контрольної — (59,9 ± 2,6) року. Хворі на ХДС скаржилися переважно на погіршення пам'яті та уваги (100 %), частий головний біль (76,1 %), тремор (52,2 %), хиткість ходи (34,8 %) та порушення сечовипускання (23,9 %). У більшості випадків у хворих було виразне коморбідне тло. Супутніми захворюваннями були гіпертонічна хвороба (87,0 %), ішемічна хвороба серця (52,2 %), цукровий діабет 2 типу (39,1 %) та хронічне обструктивне захворювання легень (21,7 %).

У всіх пацієнтів основної групи відзначено помірне зниження когнітивних здібностей (оцінка за MMSE — (23,5 ± 0,4) бала), у контрольній групі — (26,7 ± 0,5) бала ( $p < 0,05$ )).

При оцінці результатів МРТ у всіх пацієнтів виявлено явища лейкоенцефалопатії. У 9 (19,6 %) пацієнтів визначено ступінь I за шкалою Fazekas, у

22 (47,8 %) — ступінь II, у 15 (32,6 %) — ступінь III. У контрольній групі лише 4 (13,3 %) особи мали мінімальні ознаки лейкоенцефалопатії (I ступінь за шкалою Fazekas). Атрофія скроневої кори I ступеня за шкалою Scheltens виявлена у 14 (30,4 %) пацієнтів основної групи, атрофія парієтальної кори I ступеня за шкалою Koedam — у 8 (17,4 %).

При ультразвуковому дослідженні ознаки субклінічного ураження сонних артерій визначено у 28 (69,9 %) хворих на ХДС та 5 (16,7 %) осіб у контрольній групі.

При оцінці кровотоку по середній мозковій артерії в усіх хворих на ХДС зафіксовано підвищення індексу Гослінга в середньому до  $1,15 \pm 0,03$  та індексу Пурсело до  $0,66 \pm 0,03$ . Значення індексу корелювало зі ступенем ураження за шкалою Fazekas ( $r = 0,68$ ) та віком ( $r = 0,71$ ), меншою мірою — з виразністю атрофії скроневої і тім'яної кори ( $r = 0,35$  та  $r = 0,33$ ). У контрольній групі середні значення пульсативного індексу становили  $0,79 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ), індексу резистентності —  $0,57 \pm 0,03$ . Таким чином, у пацієнтів з нормальними значеннями індексу ймовірність маніфестованого захворювання дрібних судин є низькою.

При оцінці діагностичної цінності доплерометричного методу встановлено, що його чутливість — 0,96, специфічність — 0,85 ( $J = 0,81$ ).

### Висновки

Допплерографія судин головного мозку має високу діагностичну цінність для виявлення захворювань дрібних судин і може бути використана для відбору кандидатів для нейровізуалізаційної верифікації ХДС.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, формулювання висновків — Д. Х.; клінічні дослідження — Д. Х., М. В.; аналіз результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку — М. В.; редагування — Д. Х.

### Література

1. Глоба МЮ, Калашніков ВЙ, Лінська ГВ, Динник ОБ. Практичні рекомендації з дуплексного сканування магістральних судин шиї та голови (проект). Радіологічний вісник. 2017;(1-2):40-5.
2. Пантелеєнко ЛВ, Крилова ВЮ. Особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту на тлі хвороби малих судин. Український неврологічний журнал. 2018;(3-4):26-31.
3. Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя; 2018. 114 с.
4. Caplan LR. Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology. J Stroke. 2015 Jan;17(1):2-6. doi: 10.5853/jos.2015.17.1.2. PMID: 25692102; PMCID: PMC4325635.
5. Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. Adv Clin Exp Med. 2021 Mar;30(3):349-56. doi: 10.17219/acem/131216. PMID: 33768739.
6. Kaushik S, Vani K, Chumber S, Anand KS, Dharmija RK. Evaluation of MR visual rating scales in major forms of dementia. J Neurosci Rural Pract. 2021 Jan;12(1):16-23. doi: 10.1055/s-0040-1716806. PMID: 33531755; PMCID: PMC7846312.
7. Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al. Cerebral small vessel disease. Int J Mol Sci. 2020 Dec 20;21(24):9729. doi: 10.3390/ijms21249729. PMID: 33419271; PMCID: PMC7766314.
8. Mahammed A, Wang LL, Williamson BJ, et al. Small vessel disease, a marker of brain health: what the radiologist needs to know. AJNR Am J Neuroradiol. 2022 May;43(5):650-60. doi: 10.3174/ajnr.A7302. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34620594; PMCID: PMC9089248.
9. Mok V, Ding D, Fu J, et al. Transcranial Doppler ultrasound for screening cerebral small vessel disease: a community study. Stroke. 2012 Oct;43(10):2791-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665711. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22949475.
10. Moretti R, Caruso P. Small vessel disease-related dementia: an invalid neurovascular coupling? Int J Mol Sci. 2020 Feb 7; 21(3):1095. doi: 10.3390/ijms21031095. PMID: 32046035; PMCID: PMC7036993.
11. Neumann K, Günther M, Düzel E, Schreiber S. Microvascular impairment in patients with cerebral small vessel disease assessed with arterial spin labeling magnetic resonance imaging: a pilot study. Front Aging Neurosci. 2022 May 19;14:871612. doi: 10.3389/fnagi.2022.871612. PMID: 35663571; PMCID: PMC9161030.

12. Schmidt R, Seiler S, Loitfelder M. Longitudinal change of small-vessel disease-related brain abnormalities. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Jan;36(1):26-39. doi: 10.1038/jcbfm.2015.72. PMID: 25899293; PMCID: PMC4758559.
13. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019 Jul;18(7):684-96. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1. Epub 2019 May 13. PMID: 31097385.
14. Zeng W, Chen Y, Zhu Z, et al. Severity of white matter hyperintensities: Lesion patterns, cognition, and microstructural changes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020 Dec;40(12):2454-63. doi: 10.1177/0271678X19893600. PMID: 31865841. PMCID: PMC7820685.
15. Zulfiqar AA, Thomasset de Longuemare A. Codex et MMSE: que choisir? [Codex and MMSE: what to choose?]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2019 Sep 1;17(3):279-89. PMID: 31449046.. French.

D.M. KHRAMTSOV, M.S. VIKARENKO

Black Sea National University named after Petro Mohyla, Mykolaiv

## The role of ultrasound screening in the diagnosis of small vessel disease

**Objective** — Objective — to assess the diagnostic value of ultrasound screening in small vessel disease.

**Materials and methods.** The study was carried out on the clinical bases of the Department of Therapeutic Disciplines of Black Sea National University named after Petro Mohyla (Odesa, Mykolaiv) from 2020 to 2022. A high-field 1.5 T MRI (Siemens Symphony, Germany) was used for verification. The presence of focal brain white matter lesions was assessed on axial T2-weighted and FLAIR sequences using the Fazekas, Scheltens, and Koedam scales. Cognitive functions were assessed using the MMSE scale. All patients underwent Doppler imaging of cerebral vessels using a Toshiba Aplio 500 device (Japan). As a control, 30 individuals of the same age without signs of SVD were examined. Statistical processing was carried out using methods of dispersion and correlation analysis with Statistica 14.0 software (TIBCO, USA).

**Results.** All patients in the main group exhibited a moderate decrease in cognitive abilities, with an MMSE score of  $(23.5 \pm 0.4)$  points (in the control group —  $(26.7 \pm 0.5)$  points,  $p < 0.05$ ). When evaluating the results of the MRI study, phenomena of leukoencephalopathy were observed in all patients. In 9 (19.6%) patients, stage I according to Fazekas was determined, in 22 (47.8%) — stage II, and in 15 (32.6%) — stage III according to Fazekas. For comparison, in the control group, only 4 (13.3%) had minimal signs of leukoencephalopathy (grade I according to Fazekas). Atrophy of the temporal cortex of the 1st degree according to Scheltens was detected in 14 (30.4%) patients in the main group, and atrophy of the parietal cortex of the 1st degree according to Koedam was observed in 8 (17.4%). During ultrasound examination, signs of subclinical carotid artery lesions were found in 28 (69.9%) patients with SVD and in 5 (16.7%) individuals in the control group. When assessing the blood flow in the middle cerebral artery of all patients with SVD, an increase in the Gosling index to  $1.15 \pm 0.03$  and Pourcelot index to  $0.66 \pm 0.03$  was observed. The value of the pulsatility index correlated with the degree of damage according to Fazekas ( $r = 0.68$ ) and age ( $r = 0.71$ ), and to a lesser extent with the severity of atrophy of the temporal and parietal cortex ( $r = 0.35$  and  $r = 0.33$ ). In the control group, the average values of the pulsatility index were  $0.79 \pm 0.03$  ( $p < 0.001$ ), and the resistance index was  $0.57 \pm 0.03$ . When assessing the diagnostic value of the Dopplerometric method, it was established that its sensitivity is 0.96, and specificity is 0.85 ( $J = 0.81$ ).

**Conclusions.** Cerebral vascular Doppler ultrasound has a high diagnostic value for detecting diseases of small vessels and can be used to select candidates for neuroimaging verification of SVD.

**Keywords:** small vessel disease, diagnosis, dopplerography, neuroimaging.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Храмцов ДМ, Вікарєнко МС. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин. Український неврологічний журнал. 2023;1-4:60-63. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-60.

Khramtsov DM, Vikarenko MS. (The role of ultrasound screening in the diagnosis of small vessel disease). *Ukrainian Neurological Journal.* 2023;1-4:60-63. http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-60. Ukrainian.





І.С. ЗОЗУЛЯ, А.О. ВОЛОСОВЕЦЬ, А.І. ЗОЗУЛЯ

Національний університет охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика, Київ

## Значення контролю артеріального тиску у пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом у гострий період

Мозковий інсульт у світі та зокрема в Україні є актуальною медико-соціальною проблемою, що пов'язано з високою частотою захворюваності, втрати працездатності та смертності. У структурі загальної кардіоваскулярної смертності в Україні він посідає друге місце після інфаркту міокарда.

**Мета роботи** — вивчити коливання артеріального тиску під час гострого періоду ішемічного інсульту.

**Матеріали та методи.** Проведено моніторування добового коливання артеріального тиску (АТ) у гострий період ішемічного інсульту (ІІ) в 240 хворих (140 чоловіків та 100 жінок) віком від 60 до 80 років. У 36 хворих інсульт був повторним.

**Результати.** Установлено, що в першу добу ІІ необхідне регулярне вимірювання АТ, бажано — добове моніторування АТ. Частота вимірювання визначається тяжкістю стану хворого та рівнем АТ, у середньому кожні 15 хв протягом перших 2 год, кожні 30 хв протягом наступних 6 год, у подальшому (до 24 год) — щогодини. Підвищення АТ (систоличного до 140—180 мм рт. ст.) у першу добу ІІ асоціюється зі сприятливим прогнозом щодо наслідку захворювання, тоді як у пацієнтів з АТ 140/90 мм рт. ст. прогноз є гіршим. Підвищення АТ > 180/100 мм рт. ст. у пацієнтів з ІІ також пов'язане з гіршим прогнозом щодо відновлення неврологічних функцій порівняно з помірним підвищенням АТ. Збільшення АТ на кожних 10 мм рт. ст. (> 180 мм рт. ст.) асоціюється з ризиком наростання неврологічного дефіциту на 39 % і підвищенням ризику несприятливого наслідку захворювання на 22 %.

**Висновки.** Артеріальна гіпертензія у більшості хворих з ІІ у гострий період пов'язана з реакцією на захворювання, госпіталізацією (емоційний стрес), підвищенням внутрішньочерепного тиску, адаптивною реакцією на ішемію головного мозку. Застосування гіпотензивних препаратів рекомендовано лише за наявності надто високих показників АТ і якщо хворим показано зниження АТ (для проведення тромболізи).

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ішемічний інсульт, шляхи нормалізації артеріального тиску.

Мозковий інсульт у світі та зокрема в Україні є актуальною медико-соціальною проблемою, що пов'язано з високою частотою захворюваності, втрати працездатності та смертності. У структурі загальної кардіоваскулярної смертності в Україні він посідає друге місце після інфаркту міокарда. У західних країнах вдалося досягти значущих успіхів у лікуванні цієї патології, і ситуація продовжує поліпшуватися. В Україні близько 48 % пацієнтів помирають, 31 % — потребують стороннього догляду

і лише 8 % із тих, хто вижив, повертаються до професійної діяльності [2, 3].

Відомо, що артеріальна гіпертензія (АГ) — найпоширеніший чинник ризику у хворих з інсультом (98,9 %). Частота АГ є надто високою при різних формах і типах інсультів [1].

Підвищення артеріального тиску (АТ) у першу добу інсульту є наслідком захворювання. За кілька годин до інсульту воно частіше буває значно підвищеним. У перші дні після інсульту спостерігається артеріальна гіпотензія, особливо в нічні години, коли рівень АТ нижче за поріг авторегуляції мозкового кровообігу, що може спричинити транзиторну ішемію мозку [4, 5].

Стаття надійшла до редакції 2 жовтня 2023 р.

**Мета роботи** — вивчити коливання артеріального тиску під час гострого періоду ішемічного інсульту.

### Матеріали та методи

Проведено моніторування добового коливання АТ у гострий період ішемічного інсульту (II) в 240 хворих (140 чоловіків та 100 жінок) віком від 60 до 80 років. У 36 хворих інсульт був повторним.

Результати моніторування АТ оброблено із застосуванням статистичних методів.

### Результати та обговорення

Установлено, що в першу добу II необхідне регулярне вимірювання АТ, бажано — добове моніторування АТ. Частота вимірювання визначається тяжкістю стану хворого та рівнем АТ, у середньому кожні 15 хв протягом перших 2 год, кожні 30 хв протягом наступних 6 год, у подальшому (до 24 год) — щогодини.

Підвищення АТ (систоличного до 140—180 мм рт. ст.) у першу добу II асоціюється зі сприятливим прогнозом щодо наслідку захворювання, тоді як у пацієнтів з АТ 140/90 мм рт. ст. прогноз є гіршим [7]. Підвищення АТ > 180/100 мм рт. ст. у пацієнтів з II також пов'язане з гіршим прогнозом щодо відновлення неврологічних функцій порівняно з помірним підвищенням АТ. Збільшення АТ на кожних 10 мм рт. ст. (> 180 мм рт. ст.) асоціюється з ризиком наростання неврологічного дефіциту на 39 % і підвищенням ризику несприятливого наслідку захворювання на 22 %.

Зафіксовано підвищення АТ у першу добу II, що зумовлено самим захворюванням, стресовою реакцією на розвиток інсульту, госпіталізацію та підвищенням внутрішньочерепного тиску. Крім того, підвищення АТ може бути адаптивною реакцією, спрямованою на збільшення мозкового кровотоку в зоні церебральної ішемії, і необхідною церебральною перфузією в ішемізованій зоні в життєздатних ділянках головного мозку. Активне зниження АТ при II може призвести до геморагічної трансформації II, збільшення набряку головного мозку, підвищення внутрішньочерепної гіпертензії. Збереження підвищеного АТ при II необхідне для підтримки достатнього рівня перфузійного тиску в ішемізованій ділянці мозку, зниження АТ може призвести до підсилення ішемії. Порушення авторегуляції мозкового кровотоку в перші дні II може спричинити зниження АТ. Відсутність адекватного розширення артерій мозку також призводить до зниження перфузійного тиску в ішемізованій зоні, особливо — в зоні «пенумбри».

Існують дані про позитивну дію німодипіну щодо зниження АТ за наявності неврологічного дефіциту легкого і помірного ступеня та поліпшення наслідку II [6].

Наші дослідження підтвердили дані зарубіжних авторів [8] про позитивну дію блокатора рецепторів

до ангіотензину II кандесартану, який призначають на другу добу після розвитку II в дозі 4 мг, потім — 8—16 мг/добу. Нами зареєстровано статистично значуще зниження АТ майже вдвічі, а також кількості випадків смерті від інсульту та інших серцево-судинних захворювань протягом року.

У першу добу можливе або самостійне зниження АТ, або під дією гіпотензивних препаратів, зі збільшенням неврологічного дефіциту. Такі випадки частіше траплялись серед осіб старших вікових груп, у яких наявні двобічні стенози магістральних артерій голови із підвищеною варіабельністю АТ за даними добового моніторування.

Застосування нових антигіпертензивних препаратів у першу добу II є дискусійним [10]. Однак у літературі та уніфікованих протоколах є думка про необхідність використовувати гіпотензивні препарати в першу добу II за наявності високих показників АТ (систоличний — 220 мм рт. ст., діастолічний —  $\geq 120$  мм рт. ст.), а також якщо хворим показано зниження АТ (планується проведення тромболізу, гострий інфаркт міокарда, гостра лівошлуночкова недостатність, розшарування грудної аорти). Слід пам'ятати, що за наявності високого АТ до II, його слід зберігати в першу добу після II. Якщо до розвитку II АТ був нормальним або низьким, то лікування можна розпочинати при невисоких цифрах АТ (систоличний — 180—220 мм рт. ст., діастолічний — 90—100 мм рт. ст.). Знижувати АТ необхідно в таких випадках не більше ніж на 15 %. Наш досвід свідчить, що помірне зниження АТ (на 10—20 мм рт. ст.) асоціюється зі сприятливим прогнозом і, навпаки, зниження систолічного та діастолічного АТ більше ніж на 20 мм рт. ст. погіршує прогноз захворювання, підвищує ризик смерті, збільшує об'єм інфаркту головного мозку.

Установлено, що чим більше знижується АТ у перші дні II, тим більше ризик несприятливого прогнозу щодо наслідку інсульту в перші дні.

Наш досвід свідчить, що найменша летальність протягом перших 3 міс інсульту була серед пацієнтів, у яких при розвитку захворювання систолічний АТ становив 180—200 мм рт. ст., діастолічний АТ — 90—100 мм рт. ст.

У випадку планування тромболітичної терапії зниження АТ рекомендовано, якщо систолічний АТ  $\geq 185$  мм рт. ст., діастолічний АТ  $\geq 110$  мм рт. ст.

Ми, як і більшість вітчизняних і зарубіжних авторів, для швидкого зниження АТ використовували лабеталол у дозі 10—20 мг або нікардипін у початковій дозі 2,5 мг/год. За потреби дозу можна збільшити до 6—10 мг/год (максимально — до 15 мг/год). У таких випадках ми також використовували нітропрусид. Через добу після розвитку II у хворих з АГ при стабільному неврологічному дефіциті (завершений II) необхідно призначити пероральні антигіпертензивні засоби для поступового зниження АТ з метою

профілактики повторного інсульту та інших серцево-судинних захворювань.

По завершенні II як гіпотензивний пероральний препарат доцільно застосовувати еналаприл у дозі 20 мг/добу, валсартан у дозі 160 мг/добу.

### Висновки

Артеріальна гіпертензія у більшості хворих з II у гострий період пов'язана з реакцією на захворювання, госпіталізацією (емоційний стрес), підвищенням внутрішньочерепного тиску, адаптивною реакцією на ішемію головного мозку.

Помірне підвищення АТ у першу добу II асоціюється зі сприятливим прогнозом щодо його наслідку. Поступове зниження АТ спостерігається зазвичай у всіх хворих без застосування гіпотензивних препаратів.

Використання гіпотензивних препаратів рекомендовано лише у разі надто високих показників АТ і якщо хворим показано зниження АТ (проведення тромболізу).

Що вище АТ був до розвитку II, то вищий рівень АТ має бути збережений у першу добу II і, навпаки, якщо АТ до виникнення II був нормальним або незначно підвищеним, то лікування може бути розпочате при невисоких цифрах АТ.

За потреби знизити АТ, його зниження має не перевищувати 15 % від висхідного рівня АТ у першу добу II.

Через добу після розвитку II у хворих з АГ зі стабільним неврологічним дефіцитом слід призначити пероральні гіпотензивні препарати для профілактики повторного інсульту або інших серцево-судинних захворювань.

### Література

1. Зозуля ІС, Ганджа ТІ, Супрун АО. Диагностика и неотложная помощь при артериальной гипертензии и ее осложнениях. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2016; 1:5-17. [https://urgent.com.ua/uploads/issues/2016/2\(59\)/OINS16-259\\_05-10\\_ee91f9cf7d5f50ceee05a412e810af6e.pdf](https://urgent.com.ua/uploads/issues/2016/2(59)/OINS16-259_05-10_ee91f9cf7d5f50ceee05a412e810af6e.pdf).
2. Зозуля ІС, Волосовець АО, Зозуля АІ. Невідкладні стани в неврології. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога / За ред. І.С. Зозулі, А.О. Волосовця. 2023;206-231.
3. Зозуля ІС, Волосовець АО, Зозуля АІ. Щодо діагностики, лікування і профілактики мозкового інсульту. Український медичний часопис. 2020;1;IX-X(5):26-30. <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2020/11/4908.pdf>.
4. Зозуля ІС, Зозуля АІ, Волосовець АО. Створення інсультних центрів залишається проблемою № 1 у боротьбі з мозковими інсультами. Медицина невідкладних станів. 2016;6(77):11-16. doi: 10.22141/2224-0586.6.77.2016.82160.
5. Патент на корисну модель № 140298 від 10.02.2022. Волосовець АО, Зозуля ІС. Спосіб лікування ішемічного інсульту. Бюл. № 3.
6. Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. Stroke. 2000 Jun;31(6):1250-5. doi: 10.1161/01.str.31.6.1250.
7. Oliveira-Filgo J, Silva SC, Trabaco CC, et al. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. Neurology. 2003 Oct 28;61(8):1047-51. doi: 10.1212/01.wnl.0000092498.75010.57.
8. Philips SI. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke. Hypertension. 1994 Jan;23(1):131-6. doi: 10.1161/01.hyp.23.1.131.
9. Robinson TG, Potter JF. Blood pressure in acute stroke. Age Ageing. 2004 Jan;33(1):6-12. doi: 10.1093/ageing/afg121.
10. Talbert R.I. The challenge of blood pressure management in neurologic emergencies. Pharmacotherapy. 2006 Aug;26(8 Pt 2):123S-130S. doi: 10.1592/phco.26.8part2.123S.

I.S. ZOZULYA, A.O. VOLOSOVETS, A.I. ZOZULYA

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

## The importance of blood pressure control in patients with ischaemic stroke in the acute period

Cerebral stroke remains a major medical and social problem in Ukraine and worldwide, associated with a high incidence of morbidity, disability and mortality. In the structure of total cardiovascular mortality in our country, it ranks second after myocardial infarction.

**Objective** — to investigate blood pressure fluctuations during the acute period of ischaemic stroke.

**Materials and methods.** We monitored daily blood pressure fluctuations during the acute period of ischaemic stroke (IS) in 240 patients, including 140 men and 100 women aged 60 to 80 years. In 36 patients, the stroke was recurrent. Statistical processing of blood pressure monitoring was performed.

**Results.** It has been established that in the first day of IS, regular blood pressure measurement is necessary, preferably by daily blood pressure monitoring. The frequency of measurement is determined by the severity of the patient and the level of blood pressure. On average, every 15 min for the first 2 hours, every 30 min for the next 6 hours, and then every hour for up to a day. We have established that an increase in blood pressure (systolic to 140—180 mm Hg) on the first day of IS has a relatively good prognosis in terms of recovery from the disease. It should be noted that in

patients with IS and blood pressure of 140/90 mm Hg, the prognosis was worse. In addition, an increase in blood pressure of more than 180/100 mm Hg in patients with IS is also associated with a worse prognosis of neurological recovery than a moderate increase. At the same time, an increase in blood pressure for every 10 mm Hg (above 180 mm Hg) is associated with a 39 % risk of increased neurological deficit and a 22 % risk of poor recovery.

**Conclusions.** Arterial hypertension in the majority of patients with acute-onset IS is associated with a reaction to the disease, hospitalisation (emotional stress), increased intracranial pressure, and an adaptive response to cerebral ischaemia. The use of antihypertensive drugs is indicated only in the case of excessively high blood pressure and in cases where patients are indicated to lower blood pressure (thrombolysis is planned).

**Keywords:** arterial hypertension, ischaemic stroke, ways to normalise blood pressure.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

Зозуля ІС, Волосовець АО, Зозуля АІ. Значення контролю артеріального тиску у пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом у гострий період. Український неврологічний журнал. 2023;1-4:64-67. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-64.

Zozulya IS, Volosovets AO, Zozulya AI. (The importance of blood pressure control in patients with ischaemic stroke in the acute period). Ukrainian Neurological Journal. 2023;1-4:64-67. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-64>. Ukrainian.





О.В. ТКАЧЕНКО, О.В. ДЕМИДАС

Національний університет охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика, Київ

## Показники біоелектричної активності головного мозку при виразці дванадцятипалої кишки в стадії загострення за наявності та відсутності у пацієнтів *Helicobacter pylori*

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) посідає одне з перших місць у структурі захворювань органів травлення. Актуальним на сьогодні є дослідження ролі *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в патогенетичних механізмах патологічних станів організму, зокрема при ВХ ДПК та інших патологій.

**Мета роботи** — дослідити вплив наявності *H. pylori* в пацієнтів із виразковою хворобою ВХ ДПК в стадії загострення на стан показників біоелектричної активності мозку (за даними електроенцефалографії).

**Матеріали та методи.** Досліджено показники біоелектричної активності головного мозку (за даними електроенцефалографії) при ВХ ДПК у стадії загострення. Проведено неврологічне обстеження 60 хворих на ВХ ДПК у стадії загострення, яких розподілили на дві групи: з наявністю інфекції *H. pylori* та її відсутністю. Вік обстежених осіб — від 25 до 60 років, середній вік —  $(39,80 \pm 1,29)$  року. Серед пацієнтів переважали чоловіки (43 (71,7 %)). Контрольну групу утворено із 30 практично здорових осіб без соматичної патології віком від 25 до 60 років, середній вік —  $(31,20 \pm 1,27)$  року. У цій групі також переважали чоловіки (19 (63,3 %)). Для обробки даних використано статистичні методи.

**Результати.** У *H. pylori*-позитивних пацієнтів порівняно з *H. pylori*-негативними особами виявлено відмінності за показниками біоелектричної активності головного мозку, зокрема за середніми значеннями амплітуди хвиль різної частоти, частоти, що домінує в кожному з ритмів, коефіцієнтів міжпівкулевої асиметрії, індексів та індексів потужності загальних діапазонів спектра.

**Висновки.** Виявлені за даними електроенцефалографії відмінності за показниками біоелектричної активності головного мозку між групами пацієнтів із наявністю або відсутністю *H. pylori* в їхньому мікробіомі вказують на ймовірне патофізіологічне значення *H. pylori* в соматоневрологічних взаємозв'язках при ВХ ДПК.

**Ключові слова:** виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, біоелектрична активність головного мозку, електроенцефалографія, *Helicobacter pylori*.

Проблема психосоматичної патології та соматоневрологічних взаємозв'язків набуває дедалі більшого значення в сучасній клінічній медицині [6—8, 12]. Типовим прикладом психосоматичної патології є виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК), яка посідає одне з перших місць у структурі захворювань органів травлення. В економічно розвинених країнах її виявляють у 4—10 % дорослого населення [8, 12]. Згідно із

сучасними поглядами ВХ розглядають як поліетіологічне, генетично та патогенетично неоднорідне захворювання, в основі якого лежить системність реагування організму на вплив етіологічного чинника, зокрема гелікобактеріозу, з переважним ураженням слизової оболонки гастродуоденальної зони на тлі порушення ієрархії адаптивної регуляції [8, 12].

Дослідження чинників вірулентності та патогенності інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) дали змогу проаналізувати її можливі вияви не лише за різних захворювань шлунково-кишкового тракту,

Стаття надійшла до редакції 28 вересня 2023 р.

а й за інших патологій. Припускають, що інфекція *H. pylori* може бути чинником ризику позашлункових захворювань [5, 15, 18]. Серопозитивність на *H. pylori* розглядають у зв'язку з низкою неврологічних порушень (цереброваскулярною патологією, когнітивною дисфункцією, як чинник ризику розвитку деменції тощо) [1, 3—5, 15, 16]. Відзначено, що при проведенні ерадикаційної терапії поліпшуються деякі неврологічні стани [1, 3—5, 15, 16].

Зараження *H. pylori* зазвичай зберігається протягом усього життя, призводячи до хронічної запальної реакції з локальною секрецією численних медіаторів запалення, які можуть проникати в кровотік та чинити системну дію. Збереження системних і місцевих концентрацій медіаторів запалення, імовірно, впливає на перебіг деяких неврологічних захворювань [9, 10, 13, 16, 17]. Окрім прямих цитотоксичних і прозапальних ефектів, інфекція *H. pylori* подібно до інших мікроорганізмів, наявних у шлунково-кишковому тракті, може впливати на захворювання через *вісь* «кишечник—головний мозок» [2, 11, 14].

До складу осі «кишечник—головний мозок» входять центральна, периферична та вегетативна нервова система, які разом з ендокринною та імунною системами модулюють низку процесів в організмі, зокрема за допомогою регуляції шлунково-кишкової імунної системи та взаємодію з кишковою мікробіотою у відповідь на стрес, емоції та вплив довкілля [2, 11, 14].

Значна поширеність інфікованості *H. pylori* серед населення та здебільшого її безсимптомне існування (у 85 % випадків) свідчить про те, що цей мікроорганізм не є лише патогенним представником мікробіом [9, 10, 13, 17]. Предметом дискусії є інформація щодо можливого протекторного впливу *H. pylori* за деяких захворювань, наприклад, запальних захворювань кишечника, астми, алергій та низки інших захворювань [9, 10, 13, 17].

З огляду на зазначене актуальним є дослідження ролі *H. pylori* в патогенетичних механізмах патологічних станів організму, зокрема при ВХ ДПК. Це зумовило доцільність проведення комплексного клініко-неврологічного та параклінічного дослідження з аналізом низки кореляційних сомато-неврологічних та психосоматичних взаємозв'язків при ВХ ДПК.

**Мета роботи** — дослідити вплив наявності *Helicobacter pylori* в пацієнтів із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення на стан показників біоелектричної активності мозку (за даними електроенцефалографії).

### Матеріали та методи

Робота є фрагментом комплексного клініко-параклінічного дослідження показників стану нервової системи.

Проведено неврологічне та електроенцефалографічне обстеження 60 пацієнтів із ВХ ДПК у

стадії загострення. Пацієнтів розподілили на дві групи: з наявністю інфекції *H. pylori* ( $n = 30$ ) та її відсутністю ( $n = 30$ ). Вік обстежених осіб — від 25 до 60 років, середній вік —  $(39,80 \pm 1,29)$  року. Серед пацієнтів переважали чоловіки (43 (71,7 %)). Контрольну групу утворено із 30 практично здорових осіб без соматичної патології віком від 25 до 60 років, середній вік —  $(31,20 \pm 1,27)$  року. Серед обстежених переважали чоловіки (19 (63,3 %)).

Пацієнти проходили обстеження та лікування у відділенні гастроентерології та центрі шлунково-кишкових кровотеч Київської міської клінічної лікарні № 12, яка є клінічною базою кафедри неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Для реєстрації біоелектричних потенціалів кори головного мозку і виявлення відповідних патологічних феноменів проводили електроенцефалографію (ЕЕГ) за стандартною методикою на 21-канальному електроенцефалографі «Нейрон-Спектр-63» («Нейро Софт»). Для оцінки цілісного патерну ЕЕГ використовували класифікацією О.О. Жирмунської, за якою виділяють п'ять типів ЕЕГ-патернів. Ураховували також характер змін ЕЕГ (пароксизмальний, вогнищевий чи дифузний). Для ритмів  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  і  $\theta$ -діапазонів фоновому запису ЕЕГ розраховували середню амплітуду (мкВ), середню частоту ритму (Гц), індекс ритму та коефіцієнт асиметрії.

Дані обчислено з використанням пакета програм для обробки й аналізу статистичної інформації Statistica 6.0. Для порівняння показників між групами розраховували *t*-критерій Стьюдента. Відмінності вважали значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

За результатами аналізу показників ЕЕГ виявлено, що розподіл типів ЕЕГ відрізнявся між дослідженими групами. Організований  $\alpha$ -тип ЕЕГ (I тип) зареєстрували в 11 (36,6 %) *H. pylori*-позитивних пацієнтів та 19 (63,3 %) *H. pylori*-негативних, гіперсинхронний тип (II тип) — відповідно в 12 (40 %) та 9 (30 %), десинхронний тип (III тип) — у 7 (23,3 %) і 2 (6,6 %). Дезорганізований (IV) та грубо дезорганізований (V) типи ЕЕГ не виявлені в жодного пацієнта. У контрольній групі I тип зафіксовано в 27 (90 %) пацієнтів, II тип — у 3 (10 %), інші типи не виявлено (рисунок).

У групі *H. pylori*-позитивних пацієнтів із ВХ ДПК порівняно з групою *H. pylori*-негативних виявлено статистично значущі відмінності за показниками біоелектричної активності головного мозку, зокрема за середніми значеннями амплітуди хвиль різної частоти, частоти, що домінує в кожному з ритмів, коефіцієнтів міжпівкулевої асиметрії, індексів та індексів потужності загальних діапазонів спектра (таблиця).

Інфікованість *H. pylori* не є основною причиною виникнення змін на електроенцефалограмах у пацієнтів із ВХ ДПК у стадії загострення, але за її

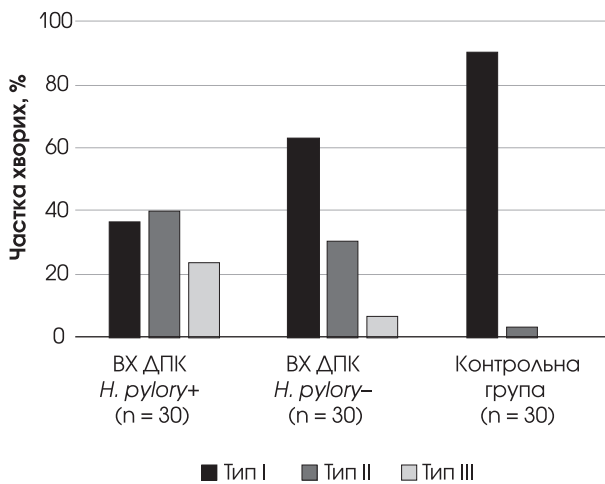


Рисунок. Розподіл за типами електроенцефалограм

наявності виразнішими є показники функціональної дезінтеграції неспецифічних лімбіко-ретикулярних систем головного мозку.

### Висновки

У пацієнтів із VХ ДПК незалежно від наявності чи відсутності в їхньому мікробіомі *H. pylori* зареєстрували зміни в картині біоелектричної активності головного мозку порівняно з контрольною групою.

У групі *H. pylori*-позитивних пацієнтів із VХ ДПК порівняно з групою *H. pylori*-негативних виявлено статистично значущі відмінності за показниками біоелектричної активності головного мозку, зокрема за середніми значеннями амплітуди хвиль різної частоти, частоти, що домінує в кожному з ритмів, коефіцієнтів міжпівкулевої асиметрії, індексів та індексів потужності загальних діапазонів спектра.

Інфікованість *H. pylori* не є основною причиною виникнення змін на електроенцефалограмах у пацієнтів із VХ ДПК у стадії загострення, але за її наявності виразнішими є показники функціональної дезінтеграції неспецифічних лімбіко-ретикулярних систем головного мозку.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних, редагування тексту — О. Т., О. Д.

### Література

- Baj J, Forma A, Flieger, et al. Helicobacter pylori infection and extragastric diseases — A focus on the central nervous system. *Cells*. 2021 Aug 25;10(9):2191. doi: 10.3390/cells10092191.
- Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5212-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5212.
- Chodick G, Shalev V, Muhsen K. Helicobacter pylori infection and prevalence of stroke. *Helicobacter*. 2019 Feb;24(1):e12553. doi: 10.1111/hel.12553

Таблиця  
Середні показники електроенцефалограм у досліджених групах (M ± m)

Ритм EEG	Група		
	VХ ДПК <i>H. pylori</i> + (n = 30)	VХ ДПК <i>H. pylori</i> - (n = 30)	Контрольна група (n = 30)
Амплітуди хвилі, мкВ			
α	23,2 ± 2,1*	27,6 ± 3,4	34,4 ± 1,8**
β	19,1 ± 1,8*	13,7 ± 3,6	8,7 ± 1,2**
δ	27,8 ± 2,8*	21,9 ± 2,1	17,6 ± 2,2**
θ	25,7 ± 1,9*	20,4 ± 1,2	9,2 ± 3,4**
Індекс діапазонів спектра EEG, %			
α	36,7 ± 3,1*	42,5 ± 4,6	74,8 ± 5,8**
β	22,3 ± 1,8*	17,1 ± 3,8	9,1 ± 2,2**
δ	22,3 ± 4,9*	17,8 ± 2,4	2,6 ± 1,2**
θ	21,1 ± 4,6*	16,9 ± 1,5	3,5 ± 1,4**
Частота, що домінує в ритмі EEG, Гц			
α	19,6 ± 0,11*	15,2 ± 0,28	9,64 ± 0,24**
β	23,8 ± 0,55*	19,4 ± 0,58	14,7 ± 0,22**
δ	9,2 ± 0,55	7,4 ± 0,46	5,1 ± 0,24**
θ	3,9 ± 0,11	3,0 ± 0,27	1,4 ± 0,26**
Індекс потужності спектра EEG, %			
α	25,2 ± 3,6 *	31,5 ± 4,4	47,6 ± 3,2 **
β	10,4 ± 0,9	12,1 ± 2,6	17,4 ± 1,5 **
δ	35,2 ± 4,4 *	29,3 ± 2,3	13,1 ± 1,06 **
θ	23,6 ± 3,1	20,2 ± 1,5	14,3 ± 1,2 **
Коефіцієнт міжпівкулевої асиметрії EEG, %			
α	15,4 ± 2,2 *	10,2 ± 3,1	8,0 ± 3,6 **
β	12,6 ± 3,3	10,2 ± 1,8	7,2 ± 3,4 **
δ	23,9 ± 4,3 *	19,2 ± 2,1	9,7 ± 2,2 **
θ	15,2 ± 2,2	12,5 ± 1,9	8,3 ± 4,4 **

Примітка. Різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ):

\* між показниками груп пацієнтів із VХ ДПК;

\*\* з показником контрольної групи.

- Doheim MF, Altaweel AA, Elgendy MG, et al. Association between Helicobacter Pylori infection and stroke: a meta-analysis of 273,135 patients. *J Neurol*. 2021 Sep;268(9):3238-48. doi: 10.1007/s00415-020-09933-x.
- Guo X, Tang P, Zhang X, Li R. Causal associations of circulating Helicobacter pylori antibodies with stroke and the mediating role of inflammation. *Inflamm Res*. 2023 Jun;72(6):1193-202. doi: 10.1007/s00011-023-01740-0.
- Kononets O, Karaiev T, Tkachenko O, Lichman L. Renal, hepatic and immune function indices in patients with muscular dystrophy. *Georgian Med News*. 2020;12:64-72. PMID: 33526732.

7. Kononets OM, Tkachenko OV, Kamenetska OO. Cerebral hemispheres — cerebellum-kidney interaction in patients with acute cerebral ischemia. *Medicini perspektivi*. 2021;26(1):90-8. doi: 10.26641/2307-0404.2021.1.227941.
8. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017 Aug 05;390(10094):613-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7.
9. Miller AK, Williams SM. *Helicobacter pylori* infection causes both protective and deleterious effects in human health and disease. *Genes Immun*. 2021 Aug;22(4):218-26. doi: 10.1038/s41435-021-00146-4.
10. Pokrotnieks J, Sitkin S. *Helicobacter pylori* and inflammatory bowel disease: an unresolved enigma. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Mar 1;29(3):e5-e6. doi: 10.1093/ibd/izac248.
11. Seguella L, Pesce M, Capuano R, et al. High-fat diet impairs duodenal barrier function and elicits glia-dependent changes along the gut-brain axis that are required for anxiogenic and depressive-like behaviors. *J Neuroinflammation*. 2021 May 16;18(1):115. doi: 10.1186/s12974-021-02164-5.
12. Snowden FM. Emerging and reemerging diseases: a historical perspective. *Immunol Rev*. 2008 Oct;225(1):9-26. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00677.x.
13. Tanner S, Katz J, Cominelli F, Regueiro M, Cooper G, Mansoor E. Inflammatory bowel disease and *Helicobacter pylori*: protective or present? *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Jun 1;29(6):1005-7. doi: 10.1093/ibd/izac202.
14. Vanuytsel T, Bercik P, Boeckxstaens G. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. *Gut*. 2023 Apr;72(4):787-98. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320633.
15. Xie J, Cools L, van Imschoot G, et al. *Helicobacter pylori*-derived outer membrane vesicles contribute to Alzheimer's disease pathogenesis via C3-C3aR signalling. *J Extracell Vesicles*. 2023 Feb;12(2):e12306. doi: 10.1002/jev2.12306.
16. Yu M, Zhang Y, Yang Z, Ding J, Xie C, Lu N. Association between *Helicobacter pylori* infection and stroke: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Oct;23(9):2233-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.020
17. Zuo ZT, Ma Y, Sun Y, Bai CQ, Ling CH, Yuan FL. The protective effects of *Helicobacter pylori* infection on allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(1):53-64. doi: 10.1159/000508330.
18. Bravo D, Hoare A, Soto C, Valenzuela MA, Quest AF. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 28;24(28):3071-89. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3071.

O.V. TKACHENKO, O.V. DEMYDAS

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

## Indicators of bioelectrical activity of the brain in duodenal ulcer in the acute stage depending on the presence of *Helicobacter pylori* in patients

Duodenal ulcer disease (DU) is one of the leading gastrointestinal disorders today. Research on the role of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in the pathogenetic mechanisms of various pathological conditions in the human body, including DU, is highly relevant.

**Objective** — to investigate the impact of *H. pylori* presence in patients with acute-stage DU on indicators of brain bioelectrical activity using electroencephalography (EEG).

**Materials and methods.** This study focused on assessing the bioelectrical activity of the brain through EEG in patients with acute-stage DU. A total of 60 patients were subjected to neurological examinations, and they were assigned into two groups based on the presence or absence of *H. pylori* infection. The age range of the patients was 25 to 60 years, with an average age of (39.80 ± 1.29) years. The majority of patients were male (43 (71.7 %)). A control group consisting of 30 relatively healthy individuals without somatic pathology, aged between 25 and 60 years with an average age of (31.20 ± 1.27) years, was also formed. This control group had a predominance of male subjects (19 (63.3 %)). Statistical methods were employed to process the data.

**Results.** Significant differences were observed in the indicators of brain bioelectrical activity between *H. pylori*-positive patients and *H. pylori*-negative patients, particularly in terms of the average amplitude of waves of different frequencies, the dominant frequency in each rhythm, interhemispheric asymmetry coefficients, and indices and power indices of general spectrum ranges.

**Conclusions.** The differences in brain bioelectrical activity revealed by EEG data between patients with or without *H. pylori* in their microbiome suggest potential pathophysiological significance of *H. pylori* in somatoneurological interactions in cases of DU.

**Keywords:** duodenal ulcer, brain bioelectrical activity, electroencephalography, *Helicobacter pylori*.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткаченко ОВ, Демидас ОВ. Показники біоелектричної активності головного мозку при виразці дванадцятипалої кишки в стадії загострення за наявності та відсутності у пацієнтів *Helicobacter pylori*. Український неврологічний журнал. 2023;1-4:68-71. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-68.

Tkachenko OV, Demydas OV. (Indicators of bioelectrical activity of the brain in duodenal ulcer in the acute stage depending on the presence of *Helicobacter pylori* in patients). *Ukrainian Neurological Journal*. 2023;1-4:68-71. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-68>. Ukrainian.





Х.В. ДУВЕ, С.І. ШКРОБОТ

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського

## Дослідження асоціацій між поліморфізмом -108С/Т гена *PON1* та клінічними синдромами, нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування церебральних судин та когнітивною дисфункцією у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

**Мета роботи** — установити ймовірні асоціації між поліморфним варіантом -108С/Т гена *PON1* та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками і когнітивною дисфункцією у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією.

**Матеріали та методи.** Обстежено 102 пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією (ХАЕ), які перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільській обласній клінічній психоневрологічній лікарні у 2021—2022 рр., з них 26 пацієнтам було проведено молекулярно-генетичне дослідження. У контрольну групу залучено 12 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Клініко-неврологічне дослідження пацієнтів проводили за стандартною схемою, нейровізуалізаційне дослідження головного мозку — за допомогою мультиспіральної комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. Стан церебрального кровотоку вивчали з використанням транскраніального дуплексного сканування інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин за допомогою апарата Philips HDI (Нідерланди). Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту (MoCA). Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* проведено в молекулярно-генетичній лабораторії Референс-центру з молекулярної діагностики МОЗ України (Київ). Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми Statistica 13.0.

**Результати.** Аналіз залежності клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції за результатами тесту MoCA від поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ виявив статистично значущі відмінності за розподілом частот генотипів лише для когнітивної дисфункції ( $\chi^2 = 10,13$ ;  $p = 0,038$ ). Серед осіб із помірним когнітивним дефектом переважали носії генотипу Т/Т (66,67%), а серед осіб із легким когнітивним дефектом — носії генотипу С/Т (62,50%). Щодо розподілу частот алелей поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів з ХАЕ встановлено, що носіями Т-алеля серед осіб із помірним когнітивним дефектом було 83,33%, серед осіб із легким когнітивним дефектом — 62,50% ( $\chi^2 = 6,93$ ;  $p = 0,031$ ).

**Висновки.** Результати дослідження свідчать про доцільність подальшого вивчення асоціації між алельним поліморфізмом гена *PON1* та когнітивним функціонуванням із залученням більшої вибірки пацієнтів із ХАЕ, що дозволяє встановити молекулярні механізми, які зумовлюють когнітивні порушення, та оцінити діагностичну значущість використання поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у генетичній панелі дослідження цієї когорти пацієнтів для ранньої діагностики когнітивних порушень та запобігання розвитку деменції.

**Ключові слова:** хронічна алкогольна енцефалопатія, параоксоназа-1 (*PON1*), -108С/Т поліморфізм гена *PON1*, когнітивна дисфункція.

Стаття надійшла до редакції 18 вересня 2023 р.

За даними ВООЗ, алкоголь є найбільш вживаною психоактивною речовиною як в Україні, так і в багатьох країнах світу [5]. Вплив алкоголю на здоров'я людини очевидний: його вживання призводить до 139 млн років життя у світі з поправкою на інвалідність (Disability-adjusted life year, DALY) [27]. Викликає тривогу зростання деяких пов'язаних з алкоголем захворювань і причин смерті, таких як ментальні розлади, цироз печінки і рак [31]. Незважаючи на регіональні відмінності, споживання алкоголю у світі продовжує зростати, зокрема у період з 1990 до 2017 р. глобальне річне споживання алкоголю зросло від 5,9 до 6,5 л/особу в популяції віком  $\geq 15$  років. За прогнозами дослідників, до 2030 р. цей показник зросте до 7,6 л/особу [26]. В Україні середньорічне споживання алкоголю у 2016 р. становило 8,6 л/особу [3]. Близько 4,2 % дорослих українців мають проблеми, пов'язані з вживанням алкоголю, що суттєво більше, ніж у більшості розвинених країн Європи [1].

За даними E. Fouarge та P. Maquet, хронічне вживання алкоголю призводить до великої кількості дисфункцій периферичної та центральної нервової системи [16]. Вибірковість дії алкоголю на нервові клітини пов'язана з підвищенням вмістом у них води і ліпідів, які легко поглинають спирти. Найбільша концентрація алкоголю спостерігається в лімбичній системі, яка регулює діяльність внутрішніх органів. Особливо схильним до пошкодження є проміжний мозок, насамперед гіпоталамус, що зумовлено особливостями його кровопостачання [4]. Надмірне хронічне вживання алкоголю може бути пов'язане з погіршенням функцій мозку, нейрозапаленням і прискоренням нейродегенерації [29, 37]. Крім того, алкоголь є важливим чинником ризику розвитку деменції [38]. На молекулярному рівні це відбувається через порушення генерації/динаміки мітохондріальної енергії [25] та глутаматергічної ексайтотоксичності [22], а також активації мікроглії [14, 10] шляхом взаємодії з Toll-подібними рецепторами, піриновим доменом сімейства pod-подібних рецепторів, що містить 3 інфламасоми, цитокінами та пуринергічними рецепторами P2X. Активація мікроглії, призводить до підвищеної інфільтрації периферичними макрофагами, збільшення вмісту імунних медіаторів, підвищеного вивільнення цитокінів-хемокінів та утворення позаклітинних везикул, що пов'язано з нейродегенерацією та втратою синапсів [29]. Алкоголь також бере участь у непрямому нейрозапаленні за рахунок збільшення експресії запальних цитокінів, ендотеліальних простагландинів та індуктибельної синтази нітроген (II) оксиду [35].

Отже, хронічне вживання алкоголю спричиняє широкий спектр неврологічних розладів з боку організму людини, одним з яких є розвиток хронічної алкогольної енцефалопатії (ХАЕ), що характеризується різноманітними порушеннями когнітивного функціонування, порушенням інтелектуальних

функцій, яке прогресує, у понад 10,0 % пацієнтів вони досягають ступеня деменції [6, 7]. Майже завжди ХАЕ поєднується з тяжкою супутньою соматоневрологічною патологією, ефективність її лікування є низькою, тому актуальним є вивчення генетичної основи захворювання та прогнозування його перебігу, що дасть змогу своєчасно призначити адекватне лікування для запобігання розвитку деменції.

**Мета роботи** — установити ймовірні асоціації між поліморфним варіантом -108С/Т гена *PON1* та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками і когнітивною дисфункцією у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією.

### Матеріали та методи

У 2021—2022 рр. було обстежено 102 пацієнтів з ХАЕ, які перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільській обласній клінічній психоневрологічній лікарні, з них 26 пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження та вивчено ймовірні асоціації між результатами генетичного аналізу та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками й когнітивною дисфункцією. У контрольну групу залучено 12 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Оскільки не існує єдиної класифікації енцефалопатій і ступенів їхньої тяжкості, яка б урахувала генез і клініку кожного типу енцефалопатії, верифікацію ХАЕ проводили за критеріями, запропонованими різними дослідниками [15, 17, 18].

Критерії залучення пацієнтів:

- вік від 18 до 75 років;
  - систематичне зловживання алкоголем понад 5 років, алкогольна залежність;
  - установлений взаємозв'язок між вживанням алкоголю та клініко-неврологічною симптоматикою;
  - підписання пацієнтом форми інформованої згоди.
- Критерії вилучення пацієнтів:
- відсутність алкогольної залежності;
  - наявність онкопатології;
  - наявність супутньої патології у стадії декомпенсації;
  - вживання психоактивних речовин;
  - перенесена черепно-мозкова травма;
  - наявність інших захворювань, які можуть спричинити психоневрологічні розлади, поведінкові та психічні розлади;
  - енцефалопатія будь-якого іншого генезу.

Дослідження є одномоментним клінічним дослідженням за типом «випадок-контроль». Усі пацієнти були поінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу та стан її здоров'я збережено. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження

пацієнта, а також усі етапи дослідження схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Клініко-неврологічне дослідження передбачало ретельне вивчення анамнезу захворювання й життя, даних медичної документації та попередніх обстежень, загальний огляд пацієнта, визначення неврологічного статусу, виокремлення скарг і синдромів, що домінують.

Нейровізуалізацію проводили за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (апарати фірми Asteion 4 Toshiba або Toshiba Aquilion TSX-101A/QC, Японія) або магнітно-резонансної томографії (Siemens Magnetom Avanto 1,5 Тл із передовою TIM-технологією, Німеччина).

Стан церебрального кровотоку вивчали з використанням транскраніального дуплексного сканування інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин за допомогою апарата Philips HDI (Нідерланди).

Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту (The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)). Усім пацієнтам проводили тестування за стандартною методикою відповідно до оцінювання когнітивних доменів. Максимально можлива кількість балів — 30. Результат  $\geq 26$  балів розглядали як норму, 22—25 балів — як легке порушення когнітивного функціонування, 19—21 бал — як помірне порушення когнітивного функціонування,  $< 19$  балів — як деменцію [9].

#### Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1*

Першим етапом виділяли ДНК із цільної периферичної крові на паперовому бланку за допомогою комерційного набору Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США) згідно з інструкцією. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваного варіанта гена здійснювали методами алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або ПЛР ПДРФ (поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії Референс-центру з молекулярної діагностики МОЗ України.

Електрофоретичний розподіл проводили в системі для горизонтального електрофорезу multi Sub Midi (Cleaver Scientific, Велика Британія). Розмір ампліфікованих та рестрикційних фрагментів оцінювали, порівнюючи з маркером молекулярної маси GeneRuler DNA Ladder (Thermo Scientific, США) у забарвленому етидій-бромідом 3 % агарозному гелі (Cleaver Scientific, Велика Британія). За допомогою візуалізації оцінювали утворені фрагменти для кожного зразка та здійснювали фотофіксацію отриманих зображень. Генотипи зразків визначали відповідно до стандартних операційних процедур, затверджених у закладі, оцінюючи молекулярну

Т а б л и ц я 1

#### Молекулярна маса рестрикційних/ампліфікованих фрагментів

Ген та поліморфізм, rs	Розмір рестрикційних/ампліфікованих фрагментів та відповідний генотип
<i>PON1</i> C108T, rs705379	Генотип CC: 212 та 28 п. н. Генотип CT: 240, 212 та 28 п. н. Генотип TT: 240 п. н.

масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною масою та відповідними позитивними контрольними зразками (табл. 1).

Статистичний аналіз даних проведено за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica 13.0. Усі кількісні показники перевірені щодо відповідності закону Гаусса з використанням критерію Лілієфорса. З огляду на розподіл кількісних величин ( $p > 0,05$  для критерію Лілієфорса) кількісні дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення ( $M$ ) та його стандартного відхилення ( $SD$ ), а також медіани ( $Me$ ), нижнього ( $Lq$ ) та верхнього ( $Uq$ ) квантилей ( $p < 0,05$  для критерію Лілієфорса). Для частотних показників вказано абсолютну кількість ( $n$ ) та відсоток (%). Порівняння груп за кількісними характеристиками проводили параметричними та непараметричними методами (дисперсійний аналіз ANOVA та критерій Краскела—Уолліса). Статистично значущими відмінностями вважали при значеннях  $p < 0,05$ . Для порівняння частотних характеристик у групах використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона для таблиць  $3 \times 2$  та більше, при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$  стверджували про відмінність між досліджуваними групами. При порівнянні таблиць  $2 \times 2$  використовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень достовірності якого також становив  $< 0,05$ . Взаємозв'язок між показниками здійснювали на підставі оцінки коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Зв'язок між показниками вважали статистично значущим при значеннях  $p < 0,05$  для коефіцієнта кореляції  $r_s$ .

#### Результати та обговорення

Найчастіше виявляли судомний (31,37 %), аміостатичний (37,25 %), емоційно-лабільний (30,39 %) синдроми та синдром когнітивних розладів (58,82 %). Аналіз залежності клінічних синдромів від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* не виявив статистично значущих відмінностей за розподілом як частоти генотипів (табл. 2), так і частоти алелей (табл. 3).

Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін у пацієнтів із ХАЕ від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* не виявив статистично значущих відмінностей як за розподілом частоти генотипів (табл. 4), так і за розподілом частоти алелей (табл. 5).

Таблиця 2

Залежність клінічних синдромів від поліморфізму -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Клінічний синдром	-108С/Т гена <i>PON1</i>			
		СС	СТ	ТТ
Синдром когнітивних розладів	-	3 (100,00 %)	6 (42,86 %)	3 (33,33 %)
	+	0	8 (57,14 %)	6 (66,67 %)
$\chi^2 = 4,16; p = 0,125$				
Судомний синдром	-	2 (66,67 %)	11 (78,57 %)	6 (66,67 %)
	+	1 (33,33 %)	3 (21,43 %)	3 (33,33 %)
$\chi^2 = 0,47; p = 0,792$				
Аміостатичний синдром	-	3 (100,00 %)	10 (71,43 %)	5 (55,56 %)
	+	0	4 (28,57 %)	4 (44,44 %)
$\chi^2 = 2,16; p = 0,219$				
Емоційно-лабільний синдром	-	3 (100,00 %)	9 (64,29 %)	6 (66,67 %)
	+	0	5 (35,71 %)	3 (33,33 %)
$\chi^2 = 1,52; p = 0,467$				

Примітка. Відсутність синдрому (-); наявність синдрому (+). Так само в табл. 3—5.

Таблиця 3

Залежність клінічних синдромів від частоти алелей поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Клінічний синдром	Алеель			p
		С	Т	
Синдром когнітивних розладів	-	12 (60,00 %)	12 (37,50 %)	> 0,05
	+	8 (40,00 %)	20 (62,50 %)	
Судомний синдром	-	15 (75,00 %)	23 (71,88 %)	> 0,05
	+	5 (25,00 %)	9 (28,13 %)	
Аміостатичний синдром	-	16 (80,00 %)	20 (62,50 %)	> 0,05
	+	4 (20,00 %)	12 (37,50 %)	
Емоційно-лабільний синдром	-	15 (75,00 %)	21 (65,63 %)	> 0,05
	+	5 (25,00 %)	11 (34,38 %)	

Аналогічну тенденцію відзначено щодо залежності змін судин головного мозку, зафіксованих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1*. У пацієнтів із ХАЕ не виявлено статистично значущих змін як щодо частотного розподілу генотипів (табл. 6), так і щодо частотного розподілу алелей гена *PON1* (табл. 7).

Вивчення залежності оцінки когнітивних функцій за тестом МоСА у пацієнтів із ХАЕ від поліморфізму гена *PON1* (табл. 8) виявило статистично значущі відмінності за розподілом частот генотипів ( $\chi^2 = 10,13; p = 0,038$ ). Серед осіб із помірним когнітивним дефектом переважали носії генотипу Т/Т (66,67 %), серед осіб із легким когнітивним дефектом — носії

генотипу С/Т (62,50 %). У пацієнтів із ХАЕ з відсутністю порушень когнітивного функціонування частота генотипів С/С та С/Т була однаковою.

Аналіз залежності оцінки когнітивних функцій за тестом МоСА у пацієнтів із ХАЕ від частоти алелей гена *PON1* (табл. 9) виявив статистично значущі відмінності за розподілом частот алелей С і Т ( $\chi^2 = 6,93; p = 0,031$ ). Серед осіб із помірним когнітивним дефектом 83,33 % були носіями Т-алеля, серед осіб із легким когнітивним дефектом — 62,50 %. Серед пацієнтів з відсутністю порушень когнітивного функціонування переважали носії С-алеля (75,00 %).

Параоксоназа-1 — це кальцій-залежний гідролітичний ензим, що експресується в нирках,



Таблиця 4

Залежність нейровізуалізаційних змін від поліморфізму -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Нейровізуалізаційні зміни	-108С/Т гена <i>PON1</i>			
		С/С	С/Т	Т/Т
Розширення шлуночків	-	3 (100,00 %)	8 (57,14 %)	8 (88,89 %)
	+	0	6 (42,86 %)	1 (11,11 %)
$\chi^2 = 4,06; p = 0,132$				
Розширення субарахноїдальних просторів	-	3 (100,00 %)	13 (92,86 %)	7 (77,78 %)
	+	0	1 (7,14 %)	2 (22,22 %)
$\chi^2 = 1,66; p = 0,435$				
Гліоз	-	1 (33,33 %)	8 (57,14 %)	4 (44,44 %)
	+	2 (66,67 %)	6 (42,86 %)	5 (55,56 %)
$\chi^2 = 3,60; p = 0,165$				
Наявність кіст	-	3 (100,00 %)	12 (85,71 %)	6 (66,67 %)
	+	0	2 (14,29 %)	3 (33,33 %)
$\chi^2 = 2,09; p = 0,352$				

Таблиця 5

Залежність нейровізуалізаційних змін від частоти алелей поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Нейровізуалізаційні зміни	Алель			p
		С	Т	
Розширення шлуночків	-	14 (70,00 %)	24 (75,00 %)	> 0,05
	+	6 (30,00 %)	8 (25,00 %)	
Розширення субарахноїдальних просторів	-	19 (95,00 %)	27 (84,38 %)	> 0,05
	+	1 (5,00 %)	5 (15,63 %)	
Гліоз	-	10 (50,00 %)	16 (50,00 %)	> 0,05
	+	10 (50,00 %)	16 (50,00 %)	
Наявність кіст	-	18 (90,00 %)	24 (75,00 %)	> 0,05
	+	2 (10,00 %)	8 (25,00 %)	

печінці, товстій кишці та мозку людини, циркулює в крові, зв'язаний із субфракцією ліпопротеїнів високої густини, наявний у різних органах, зокрема в мозку [21, 30]. Відомо, що *PON1* через гідроліз окиснених фосфоліпідів клітинних мембран запобігає окисній модифікації ліпопротеїнів низької густини, знижує утворення пероксидів, пригнічує продукцію цитокінів і адгезію моноцитів до ендотеліальної поверхні, стимулює зворотний транспорт холестеролу, підтримує антиоксидантний потенціал ліпопротеїнів високої густини, запобігаючи розвитку атеросклерозу [20]. Ген, що кодує ензим *PON1*, локалізований на довгому плечі хромосоми 7q21.3 [36]. Це високополіморфний ген, у якому виявлено понад 400 однонуклеотидних поліморфізмів (SNP). Однак лише п'ять поширених SNP мають клінічне

значення: три розміщені в промоторній ділянці (G-909C, A-164C та C-108T), два — у кодуючій ділянці (L55M та Q192R) [30]. Ці поліморфізми впливають на активність та/або концентрацію *PON1* [23], зокрема концентрація *PON1* варіює до 13 разів, а активність *PON1* — до 40 разів [19].

У літературі висвітлено роль *PON1* та поліморфізмів гена *PON1* при низці неврологічних захворювань, у патогенезі яких мають місце нейродегенерація та нейрозапалення. Так, H. Wehr та співавт. виявили, що активність *PON1* була значно нижчою у пацієнтів із деменцією порівняно з контрольною групою [39]. M.E. Bednarska-Makaruk та співавт. також виявили, що активність *PON1* була значно нижчою у пацієнтів із деменцією порівняно із контрольною групою, особливо при деменції

Таблиця 6

**Залежність змін судин головного мозку від поліморфізму -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією**

Результат транскраніального дуплексного сканування судин головного мозку	-108С/Т гена <i>PON1</i>			
	СС	СТ	ТТ	
Ангіоспазм	-	1 (33,33 %)	10 (71,43 %)	7 (77,78 %)
	+	2 (66,67 %)	4 (28,57 %)	2 (22,22 %)
$\chi^2 = 2,16; p = 0,340$				
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	-	3 (100,00 %)	10 (71,43 %)	7 (77,78 %)
	+	0	4 (28,57 %)	2 (22,22 %)
$\chi^2 = 1,41; p = 0,565$				
Стеноз	-	3 (100,00 %)	13 (92,86 %)	9 (100,00 %)
	+	0	1 (7,14 %)	0
$\chi^2 = 0,89; p = 0,640$				
Венозний застій	-	2 (66,67 %)	13 (92,86 %)	7 (77,78 %)
	+	1 (33,33 %)	1 (7,14 %)	2 (22,22 %)
$\chi^2 = 1,80; p = 0,407$				
Вертебробазиллярна недостатність	-	3 (100,00 %)	14 (100,00 %)	8 (88,89 %)
	+	0	0	1 (11,11 %)
$\chi^2 = 1,96; p = 0,374$				

Примітка. Відсутність змін (-); наявність змін (+). Так само в табл. 7.

Таблиця 7

**Залежність змін судин головного мозку від частоти алелей поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією**

Результат ультразвукового дуплексного сканування судин	Алеель			
	С	Т	p	
Ангіоспазм	-	12 (60,00 %)	24 (75,00 %)	> 0,05
	+	8 (40,00 %)	8 (25,00 %)	
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	-	16 (80,00 %)	24 (75,00 %)	> 0,05
	+	4 (20,00 %)	8 (25,00 %)	
Стеноз	-	19 (95,00 %)	31 (96,88 %)	> 0,05
	+	1 (5,00 %)	1 (3,13 %)	
Венозний застій	-	17 (85,00 %)	27 (84,38 %)	> 0,05
	+	3 (15,00 %)	5 (15,63 %)	
Вертебробазиллярна недостатність	-	20 (100,00 %)	30 (93,75 %)	> 0,05
	+	0	2 (6,25 %)	

нейродегенеративного характеру (хвороба Альцгеймера та змішана деменція). Кількість носіїв алеля *PON1* -108Т була значно більшою в групі осіб із хворобою Альцгеймера, ніж у контрольній групі. Крім того, дослідники встановили, що активність ензиму *PON1* була найвищою в носіїв генотипу С/С і найнижчою — у носіїв генотипу Т/Т (С/С > С/Т > Т/Т) [11]. Автори дійшли висновку, що низька активність *PON1* має домінуючий вплив на ризик

розвитку деменції. Є дані, що низька активність *PON1* також пов'язана зі змінами метаболізму ліпопротеїнів та процесом демієлінізації (на тваринній моделі) [24, 34]. N. Salari та співавт. зазначили, що знижена активність *PON1* характерна для пацієнтів із розсіяним склерозом, а особи з генотипом *PON1/LM-MM* мають статистично значущо вищий ризик розвитку розсіяного склерозу порівняно з особами з іншими генотипами [33].

Таблиця 8

Оцінка когнітивних функцій за тестом МоСА у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією залежно від поліморфізму -108С/Т гена *PON1*

Генотип	Норма		Когнітивний дефект				$\chi^2 = 10,13$ ; $p = 0,038^*$
			Легкий		Помірний		
	n	%	n	%	n	%	
C/C	2	50,00	1	6,25	0	0	
C/T	2	50,00	10	62,50	2	33,33	
T/T	0	0	5	31,25	4	66,67	

Примітка. \* Статистично значущий результат. Так само в табл. 9.

Таблиця 9

Оцінка когнітивних функцій за тестом МоСА у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією залежно від частоти алелей гена *PON1* -108С/Т

Алеель	Норма		Когнітивний дефект				$\chi^2 = 6,93$ ; $p = 0,031^*$
			Легкий		Помірний		
	n	%	n	%	n	%	
C	6	75,00	12	37,50	2	16,67	
T	2	25,00	20	62,50	10	83,33	

M. Saeidi та співавт. продемонстрували, що поліморфізм промоторної ділянки С-108Т гена *PON1* був пов'язаний із розвитком хвороби Альцгеймера. При цьому алеель Т частіше траплялася в пацієнтів із хворобою Альцгеймера, а гомозиготний генотип (Т/Т) асоціювався з низькою арилестеразною активністю *PON1* [32].

У попередньому дослідженні, аналізуючи розподіл частот генотипів поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ порівняно із практично здоровими особами, ми не виявили статистично значущих відмінностей ( $\chi^2 = 5,72$ ;  $p = 0,057$ ) [2]. Щодо алельного розподілу поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ та практично здорових осіб встановлено статистично значущі відмінності (частота алеля С — 38,46 та 66,67 %, частота алеля Т — 61,54 і 33,33 %;  $p = 0,028$ ). Аналізуючи відношення шансів і його довірчий інтервал для алелей поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ, ми виявили, що наявність алеля Т підвищує ризик виникнення та/або прогресування енцефалопатії в 3,2 рази (95 % довірчий інтервал — 1,16—8,84).

Аналіз залежності клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ виявив статистично значущі відмінності за розподілом частот генотипів лише для когнітивної дисфункції, зокрема серед осіб із помірним когнітивним дефектом переважали носії генотипу Т/Т. Щодо розподілу частот алелей поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* встановлено, що серед

осіб із помірним когнітивним дефектом 83,33 % були носіями алеля Т, а серед осіб з легким когнітивним дефектом — 62,50 %.

Виразні когнітивні порушення, які призводять до суттєвих обмежень у повсякденному житті, професійній та соціальній діяльності пацієнтів з енцефалопатіями, визначають як деменцію, лікування якої є дуже складним і не завжди ефективним. Тому останніми роками увага дослідників зосереджена на вдосконаленні ранньої діагностики та лікування когнітивних порушень, які не досягають рівня деменції. Своєчасна діагностика та лікування легких і помірних когнітивних порушень дає змогу істотно сповільнити прогресування процесу, запобігти появі виразного когнітивного дефіциту та поліпшити якість життя пацієнта [8]. Низька фенілацетат гідролазна активність *PON1* виявлена в осіб із легким когнітивним дефіцитом [12]. Вона асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку судинної деменції [13]. J. Perla-Kaján та співавт. у недавньому проспективному дослідженні (196 учасників, з них 60 % жінок, середній вік — (77,6 ± 4,8) року) продемонстрували, що *PON1* є важливим предиктором когнітивних функцій у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями, зокрема дослідники виявили, що базова фенілацетат гідролазна активність *PON1* була сильнішим предиктором когнітивних функцій, ніж параоксоназна активність *PON1* або генотип *PON1* Q192R, і що базова фенілацетат гідролазна активність *PON1* впливала на когнітивні функції у доменах, на які не впливала параоксоназна активність *PON1* або генотип *PON1* Q192R наприкінці дослідження (два роки по тому) [28]. Наприклад, фенілацетат

гідролазна активність *PON1* передбачала глобальне пізнання, вербальну епізодичну пам'ять та швидкість уваги/обробки інформації в кінці дослідження, а базова параоксоназна активність *PON1* — когнітивні функції лише у домені швидкості уваги/обробки інформації, як і генотип *PON1* Q192R. Крім того, дослідники встановили відсутність впливу *PON1* на атрофію мозку, що дає підставу припустити, що *PON1* впливає на функціональні (когнітивні функції), а не на структурні аспекти пізнання.

## Висновки

Аналіз залежності клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ виявив статистично значущі відмінності за розподілом частот генотипів лише для когнітивної

дисфункції, зокрема серед осіб з помірним когнітивним дефектом переважали носії генотипу T/T ( $\chi^2 = 10,13$ ;  $p = 0,038$ ). Щодо розподілу частот алелей поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ встановлено, що серед осіб з помірним когнітивним дефектом 83,33 % були носіями T-алеля ( $\chi^2 = 6,93$ ;  $p = 0,031$ ).

Результати дослідження свідчать про доцільність подальшого вивчення асоціації між алельним поліморфізмом гена *PON1* та когнітивним функціонуванням із залученням більшої вибірки пацієнтів із ХАЕ, що допоможе пояснити молекулярні механізми, які спричиняють когнітивні порушення, та оцінити діагностичну значущість використання поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у генетичній панелі дослідження цієї когорти пацієнтів для ранньої діагностики когнітивних порушень та запобігання розвитку деменції.

## Література

- Гапонов КД. Особливості аддиктивних і афективних станів, асоційованих з розладами, пов'язаними із вживанням алкоголю, у хворих з різним рівнем психосоціального стресу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;1:40-52. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10046.
- Дуве ХВ. Поширеність поліморфізму гена *PON1*-108C/T у хворих з різними типами енцефалопатій. *Медична та клінічна хімія*. 2023;2:94-101. doi: 10.11603/mcsh.2410-681X.2023.i2.13979.
- Замкевич ВБ, Дячук МД, Грузева ТС. Оцінка вживання алкоголю населенням та пов'язаних з ним проблем. *Клінічна та профілактична медицина*. 2019;3-4:93-99. doi: 10.31612/2616-4868.4(10).2019.03.
- Колесник ВВ, Колесник НІ, Кривецька ІІ, Жуковський ОО, Ніка ОМ. Ефективність використання гепатопротекторів у комплексному лікуванні хворих на алкогольну енцефалопатію. *Буковинський медичний вісник*. 2017;1:63-66. doi: 10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.13.
- Кузьмін ВН, Ткаченко ТВ, Лакінський РВ. Вплив зловживання алкоголем на виникнення розладів адаптації в сім'ях питущих осіб (огляд наукової літератури). *Український вісник психоневрології*. 2022;1:71-74. doi: 10.36927/2079-0325-V30-is1-2022-13.
- Пономарьов ВІ, Рощупкіна ТМ. Деякі психоневрологічні аспекти алкогольних енцефалопатій та їх пароксизмальних проявів. *Медична психологія*. 2018;3:60-63.
- Рощупкіна ТМ. Когнітивні порушення у осіб з алкогольною енцефалопатією та пароксизмальними станами. *Science-Rise: Medical Science*. 2019;6:43-46. doi: 10.15587/2519-4798.2019.185782.
- Товажнянська ОЛ, Рафальська НС. Особливості формування когнітивних розладів при печінковій енцефалопатії. *Укр вісн психоневрології*. 2021;1:17-22. doi: 10.36927/2079-0325-V29-is1-2021-3.
- Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація). Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я 03.08.2012 № 602. [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012\\_602/2012\\_602dod4ykpmd.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf).
- Asatryan L, Ostrovskaya O, Lieu D, et al. Ethanol differentially modulates P2X4 and P2X7 receptor activity and function in BV2 microglial cells. *Neuropharmacology*. 2018;128:11-21. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.030.
- Bednarska-Makaruk ME, Krzywkowski T, Graban A, et al. Paraoxonase 1 (*PON1*) gene-108C>T and p.Q192R polymorphisms and arylesterase activity of the enzyme in patients with dementia. *Folia Neuropathol*. 2013;51(2):111-9. doi: 10.5114/fn.2013.35953.
- Bednarz-Misa I, Berdowska I, Zboch M, et al. Paraoxonase 1 decline and lipid peroxidation rise reflect a degree of brain atrophy and vascular impairment in dementia. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(1):71-78. doi: 10.17219/acem/111377.
- Cervellati C, Trentini A, Romani A, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase-1 (*PON-1*), mild cognitive impairment, and 2-year conversion to dementia: A pilot study. *J Neurochem*. 2015;135 (2):395-401. doi: 10.1111/jnc.13240.
- Crews FT, Lawrimore CJ, Walter TJ, et al. The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology*. 2017;122:56-73. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.031.
- Erkkinen MG, Berkowitz AL. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *Am J Med*. 2019;132(10):1142-1147. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.001.
- Fouarge E, Maquet P. Conséquences neurologiques centrales et périphériques de l'alcoolisme [Neurological consequences of alcoholism]. *Rev Med Liege*. 2019;74(5-6):310-313.
- Frontera JA, Melmed K, Fang T, et al. Toxic metabolic encephalopathy in hospitalized patients with COVID-19. *Neurocrit Care*. 2021 Dec;35(3):693-706. doi: 10.1007/s12028-021-01220-5.
- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
- Grdic Rajkovic M, Rumora L, Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem Med*. 2011;21(2):122-130. doi: 10.11613/bm.2011.020.
- Grzegorzewska AE, Adamska P, Iwańczyk-Skalska E, et al. Paraoxonase 1 concerning dyslipidaemia, cardiovascular diseases, and mortality in haemodialysis patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):6773. doi: 10.1038/s41598-021-86231-0.
- Jakubowski H. Proteomic exploration of paraoxonase 1 function in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7764. doi: 10.3390/ijms24097764.
- Kamal H, Tan GC, Ibrahim SF, et al. Alcohol use disorder, neurodegeneration, Alzheimer's and Parkinson's Disease: Interplay between oxidative stress, neuroimmune response and excitotoxicity. *Front. Cell Neurosci*. 2020;14:282. doi: 10.3389/fncel.2020.00282.
- Khalil A, Fulop T, Berrougui H. Role of paraoxonase1 in the regulation of high-density lipoprotein functionality and in cardiovascular protection. *Antioxid Redox Signal*. 2021;34(3):191-200. doi: 10.1089/ars.2019.7998.
- Kim WS, He Y, Phan K, et al. Altered high density lipoprotein composition in behavioral variant frontotemporal dementia. *Front Neurosci*. 2018;847. doi: 10.3389/fnins.2018.00847.
- León BE, Kang S, Franca-Solomon G, et al. Alcohol-induced neuroinflammatory response and mitochondrial dysfunction on aging and Alzheimer's disease. *Front Behav Neurosci*. 2022;778456. doi: 10.3389/fnbeh.2021.778456.
- Manthey J, Shield KD, Rylett M, et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: A modelling study. *Lancet*. 2019;393:2493-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32744-2.
- Meza V, Arnold J, Díaz LA, et al. Alcohol consumption: Medical impli-



- cations, the liver and beyond. *Alcohol Alcohol*. 2022;57(3):283-291. doi: 10.1093/alcal/agac013.
28. Perla-Kaján J, Włoczkowska O, Ziola-Frankowska A, et al. Paraoxonase 1, B vitamins supplementation, and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(3):1211-1229. doi: 10.3233/JAD-210137.
  29. Ramos A, Joshi RS, Szabo G. Innate immune activation: Parallels in alcohol use disorder and Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci*. 2022;9:10298. doi: 10.3389/fnmol.2022.910298.
  30. Reichert CO, Levy D, Bydlowski SP. Paraoxonase role in human neurodegenerative diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020;10(1):11. doi: 10.3390/antiox10010011.
  31. Rumgay H, Shield K, Charvat H, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1071-1080. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00279-5.
  32. Saeidi M, Shakeri R, Marjani A, et al. Alzheimer's disease and paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms. *Open Biochem J*. 2017;11:47-55. doi: 10.2174/1874091X01711010047.
  33. Salari N, Rasoulpoor S, Hosseinian-Far A, et al. Association between serum paraoxonase 1 activity and its polymorphisms with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol Sci*. 2021;42(2):491-500. doi: 10.1007/s10072-020-04842-3.
  34. Salem NA, Assaf N, Ismail MF, et al. Ozone therapy in ethidium bromide-induced demyelination in rats: possible protective effect. *Cell Mol Neurobiol*. 2015;36(6):943-954. doi: 10.1007/s10571-015-0279-2.
  35. Seike T, Chen CH, Mochly-Rosen D. Impact of common ALDH2 inactivating mutation and alcohol consumption on Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2023:1223977. doi: 10.3389/fnagi.2023.1223977.
  36. Vavlukis M, Vavlukis A, Krsteva K, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in lipid oxidation and atherosclerosis development. *Front Genet*. 2022:966413. doi: 10.3389/fgene.2022.966413.
  37. Venkataraman A, Kalk N, Sewell G, et al. Alcohol and Alzheimer's disease—does alcohol dependence contribute to beta-amyloid deposition, neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease? *Alcohol Alcohol*. 2017;52(2):158. doi: 10.1093/alcal/agw101.
  38. Visontay R, Rao RT, Mewton L. Alcohol use and dementia: new research directions. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(2):165-170. doi: 10.1097/YCO.0000000000000679.
  39. Wehr H, Bednarska-Makaruk M, Graban A, et al. Paraoxonase activity and dementia. *J Neurol Sci*. 2009;283(1-2):105-109. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.317.

K.V. DUVE, S.I. SHKROBOT

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

## Study of associations between the -108C/T Polymorphism of the *PON1* gene and clinical syndromes, neuroimaging changes indicated by transcranial doppler sonography of cerebral vessels, and cognitive dysfunction in patients with chronic alcohol-induced encephalopathy

**Objective** — to establish probable associations of the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene with clinical-neurological, neuroimaging hemodynamic characteristics, and cognitive dysfunction in patients with Chronic Alcohol-Induced Encephalopathy (CAIE).

**Materials and methods.** A total of 102 patients with CAIE undergoing inpatient treatment at Ternopil Regional Clinical Psychoneurological Hospital during 2021—2022 were examined, and 26 patients underwent molecular genetic research. The control group consisted of 12 healthy individuals, matched for age and gender. Clinical and neurological examinations followed a standard protocol, neuroimaging of the brain was conducted using multispiral computed tomography or magnetic resonance imaging, cerebral blood flow was studied using transcranial duplex scanning on a Philips HDI device (the Netherlands); and cognitive functions were assessed using the Montreal Cognitive Test (MoCA). Molecular genetic research of the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene was performed in the molecular genetic laboratory of the State Institution «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv. Statistical data analysis was conducted using the «Statistica 13.0» software.

**Results.** Analysis of the dependence of clinical-neurological syndromes, neuroimaging, hemodynamic characteristics, and cognitive dysfunction based on the results of the MoCA test on the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene in patients with CAIE revealed significant differences in genotype distribution only concerning cognitive dysfunction ( $\chi^2 = 10.13$ ,  $p = 0.038$ ). Notably, carriers of the T/T genotype predominated among individuals with a moderate cognitive defect (66.67%), while carriers of the S/T genotype were more common among those with a mild cognitive defect (62.50%). Regarding the distribution of allele frequencies of the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene in patients with CAIE, it was determined that among individuals with a moderate cognitive defect, 83.33%, and among those with a mild cognitive defect, 62.50% were carriers of T alleles ( $\chi^2 = 6.93$ ,  $p = 0.031$ ).

**Conclusions.** The study results suggest the need for further exploration of the association between the allelic polymorphism of the *PON1* gene and cognitive functioning involving a larger sample of CAIE patients. This will help elucidate the molecular mechanisms underlying cognitive disorders and assess the diagnostic significance of including the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene in the genetic panel for early diagnosis of cognitive disorders and dementia prevention.

**Keywords:** chronic alcohol-induced encephalopathy, paraoxonase 1 (*PON1*), -108C/T polymorphism of the *PON1* gene, cognitive dysfunction.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Дуве ХВ, Шкробот СІ. Дослідження асоціацій між поліморфізмом -108C/T гена *PON1* та клінічними синдромами, нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування церебральних судин та когнітивною дисфункцією у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією. Український неврологічний журнал. 2023;1-4:72-80. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-72.

Duve KV, Shkrobot SI. (Study of associations between the 108C/T Polymorphism of the *PON1* gene and clinical syndromes, neuroimaging changes indicated by transcranial doppler sonography of cerebral vessels, and cognitive dysfunction in patients with chronic alcohol-induced encephalopathy). *Ukrainian Neurological Journal*. 2023;1-4:72-80. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-72>. Ukrainian.

## Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають в електронному вигляді. Рукопис має містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;
- список цитованої літератури (50% з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) **двома мовами**: українською та англійською (переклад має бути якісним і точним);
- поштову та електронну адресу для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографії двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3×4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (можна завантажити на сайті <http://ukrneuroj.com.ua> → Про нас → Про журнал → 13. Авторські права, ліцензійні умови);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **двома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані та ідентифікатори ORCID.

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

У кінці статті подають **дані щодо конфлікту інтересів** (наприклад, конфлікту інтересів немає) та **участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистичне опрацювання даних; написання тексту; редагування тощо). Бланк заяви щодо конфлікту інтересів можна завантажити на сайті <http://ukrneuroj.com.ua> → Про нас → Про журнал → 10. Конфлікт інтересів.

Редакція декларує дотримання норм COPE (Committee on Publication Ethics) та рекомендацій WAME (World Association of Medical Editors).

СТАТТЯ має містити нові наукові дані (для оглядів) та нові наукові результати (для оригінальних досліджень).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу

дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

У розділі «Матеріали та методи», крім основних дослідницьких методів, обов'язково слід зазначити методи статистичної обробки. Наводячи результати дослідження, не слід дублювати дані таблиць і рисунків, варто обмежитися найважливішими відомостями.

**РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ**, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики. Обсяг резюме — не менше 1800 знаків (з урахуванням пробілів і ключових слів).

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

**ДІАГРАМИ** та **ГРАФІКИ** вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

**ФОТОГРАФІЇ**, **ЕХОГРАМИ**, виконані професійно вручну **МАЛЮНКИ** подають в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. (Бланк інформованої згоди пацієнта на публікацію його фотографії можна завантажити на сайті <http://ukrneuroj.com.ua> → Про нас → Про журнал → 12. Політика щодо захисту учасників дослідження.)

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), яку писати з малої літери.

**СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ** складають тільки за алфавітом: спочатку праці кирилицею, а потім латиницею. Оформлення має відповідати стандарту NLM (National Library of Medicine; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>). Не англійськомовні бібліографічні посилання дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову статті, наприклад Ukrainian. Якщо в першоджерелі немає англійського резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <https://www.slovnuk.ua/translit.php>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження», «Експериментальні дослідження», «Огляди», «Лікарські засоби в неврології», підлягають рецензуванню. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Передрук опублікованих статей можливий на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0.

Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації в журналі можна ознайомитися на сайті <http://ukrneuroj.com.ua> в розділі «Про журнал».

Статті надсилати на адресу: [vitalopol3@gmail.com](mailto:vitalopol3@gmail.com)

# Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Назва статті \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Автори статті \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ми, автори статті, підтверджуємо, що ознайомлені з поданим рукописом і схвалили його. Ми гарантуємо, що стаття є оригінальною роботою авторів. Ми гарантуємо, що стаття не була опублікована та не розглядається для публікації в інших виданнях. Від імені всіх авторів відповідальний автор \_\_\_\_\_ несе повну відповідальність за подання.

Ми підтверджуємо той факт, що всі автори, перераховані на титульній сторінці, зробили значний внесок у роботу, прочитали рукопис, підтверджують дійсність і легітимність даних та їх інтерпретацію, а також погоджуються на подання статті до «Українського неврологічного журналу».

Усі автори погоджуються, що список авторів є правильним у своєму змісті та порядку.

Усі автори погоджуються з рішенням головного редактора про прийняття або відхилення рукопису до публікації, а у разі виявлення будь-якого порушення етичних принципів видання в «Українському неврологічному журналі» відкликання рукопису є остаточним.

Ми, автори, Ліцензіари, гарантуємо, що володіємо виключними авторськими правами на статтю і надаємо Ліцензіату, видавцю «Українського неврологічного журналу» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно невиключну ліцензію на її оприлюднення та використання:

- на первинне опублікування статті в журналі на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0;
- на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- на використання метаданих статті шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- на розміщення статті в мережі Інтернет на сайті журналу та на спеціалізованих сайтах медичної інформації;
- на внесення до пошукових систем і наукометричних баз;
- на переклад статті іншими мовами;
- на розповсюдження статті необмеженим накладом у будь-яких форматах на різних носіях інформації, зокрема з комерційною метою;
- на передачу, зберігання та опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних».

Автори (Ліцензіари):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(прізвища та підписи)

Дата \_\_\_\_\_