

РОЛЬ ТА ВПЛИВ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ У ЛІКУВАННІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Dafin F. Mureşanu^{1,2}, Livia Livinţ Popa^{1,2}, Diana Chira¹, Victor Dăbălă^{1,2}, Elian Hapca^{1,2}, Irina Vlad^{1,2}, Vitalie Văcăraş^{1,2}, Bogdan Ovidiu Popescu³, Răzvan Cherecheş⁴, Ştefan Strilciuc^{1,2}, Michael Brainin⁵

¹ RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

² Department of Neuroscience, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

³ Department of Neuroscience, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

⁴ Department of Public Health, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania

⁵ Department of Clinical Neurosciences and Preventive Medicine, Danube University Krems, Krems, Austria

1. ВСТУП

Інсульт залишається серйозною проблемою для здоров'я, від якої страждають мільйони людей у всьому світі. При цьому він посідає друге місце у структурі причин смерті та третє серед причин інвалідності [1]. Приблизно 60–80 % усіх інсультів є ішемічними і виникають у результаті тромботичної або емболічної оклюзії церебральної артерії [2]. З роками лікування гострого ішемічного інсульту знало багато змін. Все ще залишається невеликою кількістю пацієнтів, у яких є можливість застосувати такі методи, як реканалізація, тромболізис і механічна тромбектомія. Тому були розроблені різні терапевтичні стратегії, спрямовані на патофізіологічний каскад, який запускається внаслідок ішемії та призводить до необоротного пошкодження тканин [3, 4].

Інноваційні концепції нейропротекції та нейровідновлення активно вивчалися в багатьох клінічних дослідженнях у минулому. Однак лише дані кількох досліджень за останні десятиліття змогли збільшити кількість позитивних результатів щодо широкої концепції захисту та реабілітації мозку, при цьому в них розглядалися специфічні підходи, що мали суперечливі докази, а також приділялася увага терапевтичним схемам, які зосереджені на стратегіях супресії або понятті мономодальності (препарати, що мають єдиний механізм дії) [5].

2. КОНЦЕПЦІЯ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ТА НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦІЇ

Церебролізін® є прикладом фармакологічного засобу з комплексним механізмом дії. Він спричиняє мультимодальну, плейотропну дію, яка забезпечує не тільки негайну нейропротекцію, але й тривалу нейрорегенерацію, активуючи ендogenous відповіді, які запускаються при певній кількості серцево-судинних і нейродегенеративних захворювань, включаючи інсульт [9].

Цей фармацевтичний засіб посилює нейрогенез і олігодендрогенез, активуючи шлях Sonic Hedgehog, який відіграє роль в еволюції та структуруванні мозку. Одним із прикладів є Gli-комплекс, який збільшує нейровідновлення [34]. Здатність Церебро лізину індукувати нейровідновлення, поряд зі стандартним лікуванням інсульту, є причиною того, чому цей сильнотропний препарат є ефективним засобом лікування в період реабілітації після інсульту [9]. Припускають, що Церебралізін® має більш виражений вплив на нейрорегенерацію (нейропластичність і нейровідновлення), ніж на нейропротекцію [13].

3. КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Ефективність Церебралізіну

Дослідження Muresanu та співавт., CARS 1, показало позитивний вплив Церебралізіну як на функціональні, так і на загальні результати реабілітації після інсульту на ранніх стадіях. Точніше, у учасників, які отримували досліджуваний препарат, через 90 днів рухова функція верхніх кінцівок відновилася більшою мірою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо [4].

Lang та співавт. провели ще одне дослідження з метою вивчити безпечність та ефективність поєднання альтеплази (rt-PA) з Церебралізіном у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

Автори повідомили про покращення загального неврологічного стану та зменшення порушень у пацієнтів, які отримували Церебралізін®. У групі Церебралізіну було на 28,5 % більше незалежних пацієнтів, ніж у контрольній групі, що свідчить про те, що позитивні результати цього дослідження можуть бути ефективно використані в сучасній клінічній практиці [42]. Дослідження Heiss та співавт. мало на меті з'ясувати ефективність та безпеку застосування Церебралізіну у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Кінцева точка в цьому дослідженні не виявила відмінностей між групами лікування. Однак у пацієнтів з тяжким ступенем інсульту, які отримували Церебралізін®, спостерігалася тенденція до сприятливих результатів [43].

3.2. Профіль безпеки Церебралізіну

Систематичний огляд і метааналіз 2021 року оцінили безпеку застосування Церебралізіну після гострого ішемічного інсульту порівняно з плацебо. На основі аналізу 12 рандомізованих контрольованих досліджень профіль безпеки Церебралізіну оцінювали не лише за популяцією 12 РКД (2202 пацієнти), а й за підгрупами. Під час аналізу СПЯ, смертності, ПД та нефатальних СПЯ в групі Церебралізіну порівняно з плацебо Церебралізін® продемонстрував хороший профіль безпеки [46].

У дослідженнях безпеки Церебралізіну не було зареєстровано вірогідних відмінностей порівняно з плацебо щодо побічних ефектів (серйозних або летальних). Крім того, не встановлено вірогідних змін життєво важливих і лабораторних показників.

4. ДОСЛІДЖЕННЯ «ВАРТІСТЬ — ЕФЕКТИВНІСТЬ»

Walter та співавт. показали, що у пацієнтів з діагнозом «гострий ішемічний гемісферний інсульт», які отримували комбінацію альтеплази та Церебралізіну, повідомлялося про нижчі витрати (61 468,67 євро) порівняно з пацієнтами, які отримували лише альтеплазу. Стратегія лікування із застосуванням нейропротекторів знижує витрати, пов'язані з доглядом за пацієнтами з гострою ішемією та за мешканцями будинків престарілих [57].

Незважаючи на те, що досліджень небагато, можна стверджувати, що Церебралізін® є економічно ефективним [55, 56] і має потенціал для зменшення економічного тягаря на національні бюджети як стандартне лікування пацієнтів із різним ступенем тяжкості інсульту, а також в комбінації з іншими фармакологічними засобами [58, 59] (наприклад, з альтеплазою) у країнах з різними типами медичного страхування.

5. ЦЕРЕБРОЛІЗИН® РЕКОМЕНДОВАНИЙ В МІЖНАРОДНИХ НАСТАНОВАХ

Церебралізін® згадується в різних настановах провідних західних країн як рекомендований до застосування в гострій фазі інсульту, а також у хронічній фазі завдяки доказам його позитивної ролі у постінсультній реабілітації [46]. У 2020 році Церебралізін® було рекомендовано в «Клінічному довіднику з реабілітації після інсульту» (Канада) для застосування в реабілітації верхньої кінцівки з геміплегією [60].

В оновленій в 2020 році настанові Німецького товариства нейрореабілітації щодо реабілітації паретичної верхньої кінцівки Церебралізін® був рекомендований як частина фармакологічної реабілітації у пацієнтів після інсульту з ураженням верхньої кінцівки і порушенням моторики [61].

Настанови Європейської академії неврології та Європейської федерації нейро-реабілітаційних товариств 2021 року щодо фармакологічної підтримки під час ранньої рухової реабілітації після гострого ішемічного інсульту рекомендують використовувати два фармакологічні засоби, а саме Церебралізін® і циталопрам. Церебралізін® рекомендовано як фармакологічне доповнення до заходів ранньої рухової реабілітації при гострому інсульті у дозі 30 мл/добу в/в протягом мінімум 10 днів [62].

6. ВИСНОВКИ

Враховуючи високу частоту та несприятливий прогноз гострого ішемічного інсульту, життєво важливо знайти ефективні лікарські засоби, які допоможуть людям із цим захворюванням покращити неврологічні та когнітивні функції.

Препарати, які проявляють ендogenous активність, слід вважати основними складовими терапії, спрямованої на захист і відновлення мозку у разі гострого ураження [9].

Мультимодальна та плейотропна дія Церебралізіну призводить до негайної нейропротекції та тривалої регенерації. Крім того, для введення Церебралізіну не існує обмежень у часі, він демонструє високий профіль безпеки та добре переноситься [10, 13]. Не менш важливо, що існує значна кількість доказів того, що Церебралізін® захищає мозок від впливу ішемічного каскаду та підтримує весь процес реорганізації нейронів [9, 10, 13].

Церебралізін® робить свій внесок в арсенал фармакологічних препаратів, який мають у своєму розпорядженні клініцисти в багатьох країнах світу.

Удосконалення цієї сукупності доказів у майбутньому вплине на поточні рекомендації клінічних настанов щодо застосування Церебралізіну після ішемічного інсульту [60–62].

Докладніше читайте на с. 53





ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.
Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт.
Сьогодні він виграв свою першу партію.



- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁵
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁶
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁷
- Покращує когнітивні функції⁸ та зменшує депресію⁷
- Високий рівень безпеки⁹

Церебралізін®
Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. https://www.xn-gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Arm- und Handparese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebru.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Homberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARS) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 9. Thome J. et al. Drugs of Today 2012; 48(Supplement A): 63-69.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізін® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код ATC M06BХ. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізін® відмічаються рідко (> 1/10000 < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебралізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональний і синапсический пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для філіалів у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дієсно з 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua



ISSN 2224-0713 (print)
ISSN 2307-1419 (online)

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 18, № 4, 2022

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у листопаді 2004 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 18, № 4, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI





МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 18, № 4, 2022

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

*Specialized reviewed
practical scientific journal*



Співзасновники: Харківська медична академія післядипломної освіти, Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Куприненко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

**З питань розміщення реклами й інформації
про лікарські препарати:**

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 26.11.2020 № 1471. Категорія Б.

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти, протокол № 5 від 22.09.2022 р.

Українською та англійською мовами

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації
КВ № 21281-11081 ПР. Видано Державною реєстраційною службою України
26.03.2015 р.*

*Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 9,07.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2022-інж-130.*

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Ukraine, 04107, Kyiv, PO Box 74
Tel. +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)
www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошина Н.П. (Харків, Україна)

Головченко Ю.І. (Київ, Україна)

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко А.Є. (Харків, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Євтушенко С.К. (Харків, Україна) —
заступник головного редактора

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Кузнецов В.В. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Мальцев Д.В. (Київ, Україна)

Мартинюк В.Ю. (Київ, Україна)

Міщенко В.М. (Харків, Україна)

Морозова О.Г. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Пашковський В.М. (Чернівці, Україна)

Поліщук М.Є. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Стоянов О.М. (Одеса, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo, MD (Italy)

Dafin F. Muresanu (Romania)

Dulak Oliver, MD, PhD (France)

Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD (Sweden)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних назв та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2022
© Донецький національний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022

Зміст

Оригінальні дослідження

Лабунець І.Ф., Утко Н.О., Пантелеймонова Т.М.,
Кирик В.М., Харкевич Ю.О., Родніченко А.Є.

Вікові особливості ефектів мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини мишей при експериментальному паркінсонізмі та зміни впливу клітин від старіючих донорів при використанні екзогенного мелатоніну 5

Орос М.М.

Ефективність нуклеотидів у лікуванні периферичних нейропатій і радикулопатій..... 13

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.

Клінічна оцінка ефективності нейропротекторної терапії в дітей з порушеннями мовленнєвого й когнітивного розвитку 19

Андрєєва Т.О., Чеботарьова Г.М., Стоянов О.М.,
Вастьянов Р.С., Калашніков В.І., Стоянов А.О.

Набутий стеноз спинномозкового каналу. Порівняльне дослідження людей та собак..... 26

Практикуючому неврологу

Полівода М.В.

Нейропротективні властивості амантадину сульфату відкривають нові можливості в реабілітаційному періоді постінсультних пацієнтів 33

Contents

Original Researches

I.F. Labunets, N.O. Utko, T.V. Panteleymonova,
V.M. Kyryk, Yu.O. Kharkevych, A.Ye. Rodnichenko

Age features of the effects of adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells from mice in experimental parkinsonism and changes in the effect of cells from aging donors using exogenous melatonin 5

M.M. Oros

Effectiveness of nucleotides in the treatment of peripheral neuropathies and radiculopathies 13

L.G. Kyrylova, O.O. Miroshnykov

Clinical evaluation of the effectiveness of neuroprotective therapy in children with disorders of language and cognitive development 19

T.O. Andreeva, G.M. Chebotaryova, O.M. Stoyanov,
R.S. Vastyanov, V.I. Kalashnikov, A.O. Stoyanov

Acquired stenosis of the spinal canal. A comparative study of humans and dogs 26

To Practicing Neurologist

M.V. Polivoda

Neuroprotective effects of amantadine sulfate open up new options in the rehabilitation period of post-stroke patients 33

<i>Діпак Чаулагаїн, Смоланка В., Смоланка А.</i>	<i>Dipak Chaulagain, Volodymyr Smolanka, Andriy Smolanka</i>
Комплексний огляд дифузної низькодиференційованої астроцитомі: характеристика, молекулярна класифікація і хірургічне лікування.....42	A comprehensive review of low-grade diffuse astrocytoma: characteristics, molecular classification and surgical treatment42
<i>Зозуля І.С., Волосовець А.О.</i>	<i>I.S. Zozulya, A.O. Volosovets</i>
Деякі питання артеріальної гіпертензії та інсульту.....49	Some issues of arterial hypertension and stroke.....49

Огляд

<i>Dafin F. Mureşanu, Livia Livinţ Popa, Diana Chira, Victor Daăbală, Elian Hapca, Irina Vlad, Vitalie Văcăraş, Bogdan Ovidiu Popescu, Răzvan Cherecheş, Ştefan Strilciuc, Michael Brainin</i>
Роль та вплив Церебролізину у лікуванні ішемічного інсульту53
<i>Мальцев Д.В., Натрус Л.В.</i>
Концепція імунопатогенезу енцефалопатії у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, та потенційні терапевтичні напрямки.....66

Вимоги до оформлення статей 77

Review

<i>Dafin F. Mureşanu, Livia Livinţ Popa, Diana Chira, Victor Daăbală, Elian Hapca, Irina Vlad, Vitalie Văcăraş, Bogdan Ovidiu Popescu, Răzvan Cherecheş, Ştefan Strilciuc, Michael Brainin</i>
Role and impact of Cerebrolysin for ischemic stroke care53
<i>D.V. Maltsev, L.V. Natrus</i>
Concept of encephalopathy immunopathogenesis in children with autism spectrum disorders associated with genetic deficiency of folate cycle and potential therapeutic approaches66

Guidelines for submitting articles 77
--

УДК 616.858-008.6.001.572:612.67.014.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.4.2022.952>Лабунець І.Ф.¹, Утко Н.О.¹, Пантелеймонова Т.М.¹, Кирик В.М.¹, Харкевич Ю.О.^{1,2}, Родніченко А.Є.¹¹Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України, м. Київ, Україна²Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

Вікові особливості ефектів мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини мишей при експериментальному паркінсонізмі та зміни впливу клітин від старіючих донорів при використанні екзогенного мелатоніну

Резюме. Актуальність. Трансплантація мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини (ММСК-ЖТ) при хворобі Паркінсона/паркінсонізмі є перспективним напрямком терапії. На ефекти таких клітин можуть впливати вік донора і біологічно активні чинники. **Мета дослідження:** дослідити й порівняти вплив ММСК-ЖТ мишей різного віку на показники поведінки, оксидативного стресу й число макрофагів у головному мозку старіючих мишей з експериментальною моделлю паркінсонізму; оцінити зміни ефектів клітин від донорів старшого віку під впливом гормону мелатоніну. **Матеріали та методи.** Об'єкт: миші лінії 129/Sv дорослі (5–6 міс.) і старіючі (15–17 міс.). Старіючим мишам одноразово вводили нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП), а через 17 діб у хвостову вену трансплантували ММСК-ЖТ дорослих або старіючих мишей-донорів у дозі 700 тис. клітин. Частина мишей отримувала ММСК-ЖТ старіючих донорів у комбінації з мелатоніном. Оцінювали показники поведінки в тестах «відкрите поле», на ригідність і ротарод-тесті; у головному мозку досліджували вміст макрофагів, малонового діальдегіду, активність антиоксидантних ферментів. **Результати.** Під впливом МФТП (група контролю) число квадратів, стійок, болюсів, заглядань у нірки, довжина кроку стають суттєво меншими, ніж в інтактній групі, а м'язовий тонус — вищим; у головному мозку зростає вміст макрофагів, малонового діальдегіду і падає активність каталази, глутатіонредуктази. Після трансплантації ММСК-ЖТ дорослих донорів число квадратів, болюсів і довжина кроку відповідають значенням інтактних тварин, а число заглядань у нірки стає вищим, ніж у групі тільки з МФТП; у головному мозку число макрофагів зменшується до рівня інтактних мишей. Позитивні зміни вищезгаданих показників поведінки після трансплантації ММСК-ЖТ старіючих донорів аналогічні тим, які були після введення клітин дорослих донорів, проте їх вираженість менша; у головному мозку число макрофагів стає вищим, ніж в інтактній і контрольній групах. Після введення ММСК-ЖТ старіючих мишей у комбінації з мелатоніном число заглядань у нірки, довжина кроку й ширина стопи більші, ніж показники групи тільки з цими клітинами; у головному мозку суттєво зменшується число макрофагів, а також відновлюється активність каталази й глутатіонредуктази. **Висновки.** У старіючих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму позитивні ефекти ММСК-ЖТ залежать від віку донора і більш виражені в клітин дорослих мишей. Комбінація ММСК-ЖТ старіючих донорів з мелатоніном підсилює їх вплив на показники поведінки, зменшує приріст числа макрофагів і відновлює активність низки антиоксидантних ферментів у головному мозку.

Ключові слова: мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини; 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин; паркінсонізм; мелатонін; поведінкові реакції; оксидативний стрес; макрофаги

Вступ

Хвороба Паркінсона (ХП) є досить поширеною нейродегенеративною патологією центральної нервової системи (ЦНС), яка має тенденцію до неухильного зростання й призводить до інвалідизації пацієнтів [1, 2]. Виявлення цього захворювання переважно в людей, старших за 60 років, вказує на його зв'язок з віком. Порушення функціонування ЦНС при ХП характеризуються руховими, емоційними, вегетативними й когнітивними проявами. Доведено, що в розвитку морфофункціональних порушень при ХП/паркінсонізмі велику роль відіграють фактори оксидативного стресу й продукти клітин активованої мікроглії/макрофагів [3, 4].

На сьогодні використання медикаментозних засобів є основним методом лікування пацієнтів із ХП. Проте серед нових перспективних підходів до терапії ХП/паркінсонізму заслуговує на увагу трансплантація мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК) різного тканинного походження (жирова тканина (ЖТ), кістковий мозок, пуповина тощо) [5]. Показано, що ММСК здатні до мультилінійного диференціювання, синтезу й секреції нейротрофічних факторів, трофічного впливу на uszkodжені органи й тканини, а також виявляють імунomodulatory, антизапальні й антиоксидантні властивості [6–9]. Особливу увагу дослідників і клініцистів привертають ММСК із жирової тканини як одного із найбільш доступних і безпечних джерел.

Разом з тим автори пов'язують випадки недостатньої ефективності трансплантованих ММСК-ЖТ при патології ЦНС із віком донорів цих клітин [10]. Так, встановлено, що при старінні знижується проліферативний, диференціальний потенціал ММСК, синтез ними ростових, трофічних факторів і протизапальних цитокінів [11]. Проте вікові аспекти регенераторного впливу ММСК-ЖТ при паркінсонізмі залишаються недостатньо вивченими.

Існують підходи/засоби впливу як на біологічні властивості ММСК, так і на виживаність цих клітин після трансплантації в організми з різними патологічними станами. Зокрема, показано, що гормон мелатонін *in vivo* змінює проліферацію, міграцію і диференціювання ММСК, сприяє виживанню останніх після трансплантації, а також виявляє антизапальні, антиоксидантні, імунomodulatory властивості [12, 13]. Важливо, що з віком синтез мелатоніну пінеальною залозою зменшується, тоді як екзогенний мелатонін чинить нейропротекторний, антиоксидантний, антизапальний ефект у старіючих тварин з експериментально індукованим паркінсонізмом [14, 15].

Мета — дослідити й порівняти вплив ММСК-ЖТ мишей різного віку на показники поведінки, оксидативного стресу й число макрофагів у головному мозку старіючих мишей з експериментальною моделлю паркінсонізму; оцінити зміни ефектів клітин від донорів старшого віку під впливом гормону мелатоніну.

Матеріали та методи

Тварини. Досліди проводили на 65 мишах-самцях лінії 129/Sv (гаплотип H-2b) вікових груп 5–6 міс. (дорослі) і 15–17 міс. (старіючі) із розплідника ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН

України». Миші знаходились у стандартних умовах віварію при фіксованому світловому режимі 12 : 12 і вільному доступі до їжі й води *ad libitum*. Біологічний матеріал для дослідів отримували за допомогою декапітації мишей під ефірним наркозом у ранкові години доби. Усі експериментальні роботи виконували з дотриманням Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою (Страсбург, 1986).

Експериментальні моделі. Для відтворення моделі паркінсонізму використовували нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП), який після системного введення мишам ушкоджує дофамінергічні нейрони чорної субстанції середнього мозку й призводить до моторних порушень, схожих на симптоми ХП у людини [16]. В експерименті МФТП (*Sigma*, США) вводили старіючим мишам лінії 129/Sv підшкірно (у ділянку шиї) одноразово в дозі 30 мг/кг (розчинник нейротоксину — 0,9% розчин хлориду натрію). Нами раніше встановлено, що МФТП у такий дозі через 17 діб після введення призводить до значного ушкодження дофамінергічних нейронів чорної субстанції мишей цієї лінії і віку [15, 17].

Виділення і культивування ММСК-ЖТ. Виділення, культивування й спрямоване диференціювання ММСК-ЖТ здійснювали за стандартними протоколами, як нами описано в попередніх дослідженнях [18]. ММСК із підшкірної ЖТ дорослих (ММСК-ЖТ1) і старіючих (ММСК-ЖТ2) мишей отримували за допомогою подрібнення їх ЖТ в 0,1% розчині колагенази 1А. Отриману суміш ресуспендували, центрифугували, відбирали надосадову рідину, а утворений осад ресуспендували в поживному середовищі й переносили в культуральні флакони. Культивування проводили в поживному середовищі, яке містило 10 % ембріональної телячої сироватки, 2 mM L-глутаміну, 100 Мод/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину, при температурі +37 °C і 5% вмісті CO₂.

Для введення експериментальним тваринам використовували ММСК-ЖТ 2-го пасажу. Приналежність цих клітин до ММСК було визначено за відповідним імунотипом, а також здатністю диференціюватися в остеогеному й адипогеному напрямках, що відповідає мінімальним критеріям ММСК. Клітини культури ЖТ 2-го пасажу експресували на поверхні маркерні антигени CD44, CD73, Sca-1 і CD90, але при цьому не експресували CD45 і CD34 [18]. Фенотипування культур клітин проводили з використанням моноклональних антитіл (МАТ) до мембранних антигенів миші, кон'югованих з флуорохромами, у робочій концентрації 0,5 мкг/мл (*Becton Dickinson*, США), на сортері BD FACSAria (*Becton Dickinson*, США).

ММСК-ЖТ1 або ММСК-ЖТ2 2-го пасажу вводили у хвостову вену мишей одноразово в дозі 7×10^5 клітин у 50 мкл 0,9% хлориду натрію, через 17 діб після одноразової ін'єкції МФТП. Як вже зазначено [17], у мишей в цей період розвиваються значні морфофункціональ-

ні зміни ЦНС. Контроль — одна ін'єкція 0,9% розчину хлориду натрію у хвостову вену мишей з моделлю паркінсонізму.

Мелатонін (*Sigma*, США) вводили мишам із моделлю паркінсонізму внутрішньоочеревинно, щоденно о 18:00 із розрахунку 1 мг/кг, починаючи з наступної доби після ін'єкції ММСК-ЖТ2 (усього 13–14 ін'єкцій).

Експериментальні групи старіючих мишей. 1 — інтактна група; 2 — миші, яким вводили МФТП і 0,9% розчин хлориду натрію (контрольна група); 3 — миші, яким вводили МФТП і ММСК-ЖТ1; 4 — миші, які отримували ін'єкції МФТП і ММСК-ЖТ2; 5 — миші, які отримували ін'єкції МФТП, ММСК-ЖТ2 і мелатонін. Дослідження у тварин з моделлю паркінсонізму, які отримували лише екзогенний мелатонін, проведені нами раніше [15]. У кожній експериментальній групі було по 10 особин. Дослідження в усіх експериментальних групах мишей проводили в терміни, що відповідають трьом тижням після трансплантації ММСК-ЖТ.

Функціональний стан ЦНС вивчали за показниками поведінки в тестах «відкрите поле», на ригідність і в ротарод-тесті, як нами було описано раніше [15, 17]. У тесті «відкрите поле» оцінювали горизонтальну рухову, вертикальну рухову, емоційну й орієнтовно-дослідницьку активності. Мишей усіх груп тестували впродовж 3 хв. Ротарод-тест (тест із барабаном, що обертається) дає змогу досліджувати координацію, рівновагу і м'язовий тонус мишей. Результати наводили у вигляді сумарного часу (секунда) утримання на валу при 10 і 20 об/хв. Ригідність у тварин оцінювали за змінами довжини тіла (міліметри) і ходи. Для оцінки ходи стопи тварин обробляли нетоксичними розчинами фарб різного кольору і за відбитками вимірювали довжину кроку, довжину і ширину стопи (міліметри). Довжина кроку є одним з показників зміни ходи тварин, і її зменшення свідчить про порушення м'язової функції.

Фенотипування клітин головного мозку за маркерами CD3, CD11b проводили з використанням МАТ до мембранних антигенів миші, мічених флюорохромами, у робочій концентрації 0,5 мкг/мл (*Becton Dickinson*, США). У полістирольні пробірки об'ємом 5 мл вносили 1×10^6 клітин гомогенату головного мозку в 50 мкл буфера для фарбування (фосфатний буфер, який містить 0,1 % азиду натрію і 1 % СЕК) і додавали МАТ (розведення 1 : 50). Проводили інкубацію протягом 20 хв при температурі 4 °С, після чого відмивали в буфері для відмивки *CellWash*, центрифугували при 200 g протягом 5 хв з підтриманням температури 4 °С. Безпосередньо перед аналізом суспензію пропускали через клітинні фільтри з діаметром пор 70 мкм. Вимірювання проводили на лазерному проточному цитофлюориметрі-сортері BD FACSaria (*Becton Dickinson*, США) за допомогою програми BD FACS Diva 6.1.

Оцінку показників оксидативного стресу й антиоксидантного захисту головного мозку проводили за методами, описаними нами раніше [15, 17]. Уміст малонового діальдегіду (МДА) визначали в гомогенатах

головного мозку за інтенсивністю забарвлення триметинового комплексу, що утворюється у процесі реакції між МДА і тіобарбітуровою кислотою і має характерний спектр поглинання з максимумом при довжині хвилі 535 нм.

Активність антиоксидантних ферментів досліджували в супернатантах гомогенатів головного мозку спектрофотометричним методом (спектрофотометр *μQuant*, *Bio-Tek*, США). Активність супероксиддисмутази (СОД) оцінювали в умовних одиницях за її здатністю пригнічувати реакцію автоокиснення адреналіну в адренохром при рН 10,2 із розрахунку на 1 мг білка за 1 хв. Активність каталази визначали з кінетики руйнування H_2O_2 і виражали в мікромолях утилізованої H_2O_2 на 1 мг білка за 1 хв. Активність глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР) вимірювали за зменшенням NADPH у сполученій глутатіонредуктазній реакції з додаванням у реактивну суміш відповідних реагентів і виражали в наномолях окисненого NADPH на 1 мг білка за 1 хв. Уміст білка в головному мозку вимірювали за методом Лоурі. Усі реагенти — *Riedel-deHaën*, *Fluka*, Німеччина.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента ($M \pm m$). Різницю між досліджуваними показниками вважали вірогідною при значенні $P < 0,05$. Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували програму Statistica 7.0 (*StatSoft Inc.*, США).

Результати

Вплив ММСК-ЖТ дорослих і старіючих мишей-донорів або останніх у комбінації з мелатоніном на поведінку мишей з моделлю паркінсонізму. Встановлено, що в мишей під впливом МФТП число пересічених квадратів, вертикальних стійок, болюсів, заглядань у нірки, довжина кроку зменшувались, тоді як час утримання на валу збільшувався порівняно з інтактними тваринами (табл. 1).

Після введення ММСК-ЖТ1 мишам із моделлю паркінсонізму число квадратів, заглядань у нірки, довжина кроку були вище, ніж у контрольній групі, і при цьому не відрізнялись (окрім заглядань у нірки) від значень показників у інтактних тварин (табл. 1).

У мишей, які отримали ін'єкцію ММСК-ЖТ2, число квадратів, заглядань у нірки і довжина кроку також підвищувались порівняно з показниками групи контролю, проте всі їх значення залишались меншими, ніж в інтактних мишей. При цьому після введення ММСК-ЖТ2 число квадратів і заглядань у нірки було меншим, ніж у мишей, які отримали ін'єкцію ММСК-ЖТ1.

У мишей, яким вводили ММСК-ЖТ2 у комбінації з мелатоніном, встановлено підвищення числа заглядань у нірки, довжини кроку й ширини стопи порівняно з групою, яка отримувала тільки ММСК-ЖТ2. При цьому довжина кроку й ширина стопи не відрізнялись від значень показників у інтактних тварин.

Отже, у старіючих мишей під впливом МФТП порушується рухова й немоторна активність. Трансплан-

тація ММСК-ЖТ1 приводить до відновлення низки показників рухової функції, емоційної активності, а також покращує дослідницьку активність таких тварин. Трансплантація ММСК-ЖТ старіючих донорів позитивно впливає на ті ж показники поведінки, що і клітин дорослих донорів, проте цей вплив менш виражений. Крім того, після трансплантації ММСК-ЖТ старіючих донорів зменшується ширина стопи. Введення ММСК-ЖТ старіючих донорів у комбінації з мелатоніном приводить до підсилення позитивного ефекту цих клітин на низку показників рухової активності й дослідницьку активність, а також відновлює значення показника ширини стопи.

Вплив ММСК-ЖТ дорослих і старіючих мишей-донорів або останніх у комбінації з мелатоніном на показники оксидативного стресу і числа макрофагів у головному мозку мишей із моделлю паркінсонізму. Встановлено, що в головному мозку мишей під дією МФТП зростає вміст МДА і зменшується активність каталази і ГР порівняно з інтактними тваринами (табл. 2). Після введення ММСК-ЖТ1 або ММСК-ЖТ2 значення досліджуваних показників практично не змінювались і не відрізнялись від тих, що були в контрольній групі (табл. 2).

Після введення ММСК-ЖТ2 у комбінації з мелатоніном активність каталази і ГР підвищується і відповідає значенням показників інтактних тварин (табл. 2).

Частка CD3⁺11b⁺ і CD3⁺11b⁺-клітин у головному мозку мишей із паркінсонізмом зростає під впливом МФТП порівняно з інтактними тваринами (табл. 2). Після трансплантації ММСК-ЖТ1 число згаданих вище клітин зменшується до значень показників у інтактних тварин. Після введення ММСК-ЖТ2 частка

CD3⁺11b⁺-клітин і CD3⁺11b⁺-клітин стає вище, ніж у групі контролю і в мишей, яким вводили ММСК-ЖТ1. Разом з тим після введення ММСК-ЖТ2 у комбінації з мелатоніном частка макрофагів зменшується порівняно з групою, що отримувала тільки клітини; при цьому значення показника залишаються вищими, ніж в інтактної групи мишей.

Отже, під впливом МФТП у головному мозку старіючих мишей порушується баланс факторів оксидативного стресу й антиоксидантного захисту, а також зростає вміст макрофагів. Число макрофагів у головному мозку зменшується до рівня інтактних тварин після трансплантації ММСК-ЖТ дорослих донорів, проте ще більше зростає після трансплантації ММСК від старіючих донорів. Введення ММСК старіючих донорів у комбінації з мелатоніном приводить до підвищення в головному мозку активності низки антиоксидантних ферментів і суттєвого зменшення числа макрофагів.

Обговорення

Вплив МФТП на поведінку, фактори оксидативного стресу, антиоксидантного захисту і вміст макрофагів у головному мозку старіючих мишей. У нашому експерименті дослідження проводили на токсичній МФТП-моделі паркінсонізму. Нами та іншими авторами встановлено, що одноразове введення нейротоксину МФТП у дозі 30 мг/кг призводить до структурних змін нейронів чорної субстанції, інших відділів головного мозку, а також розвитку моторних і немоторних порушень поведінки мишей різного віку [17, 19]. У цій роботі підтверджено, що в старіючих мишей під впливом МФТП спостерігаються значні зміни рухової, емоційної, дослідницької активності та м'язового тону.

Таблиця 1. Показники поведінки у мишей експериментальних груп, M ± m

Показник	Експериментальна група				
	Інтактні миші	МФТП + 0,9% NaCl (контроль)	МФТП + ММСК-ЖТ1	МФТП + ММСК-ЖТ2	МФТП + ММСК-ЖТ2 + мелатонін
Число квадратів	55,21 ± 4,20	19,75 ± 3,81*	56,52 ± 5,21*	41,63 ± 4,30 ^{*, #, &}	38,83 ± 3,71 ^{*, #}
Число стійок	1,55 ± 0,32	0,15 ± 0,05*	0,12 ± 0,03*	0,11 ± 0,03*	0,16 ± 0,04*
Число болюсів	2,08 ± 0,21	1,50 ± 0,20*	2,11 ± 0,31	1,85 ± 0,20	1,85 ± 0,30
Число заглядань у нірки	1,88 ± 0,29	0,21 ± 0,03*	0,57 ± 0,04 ^{*, #}	0,43 ± 0,02 ^{*, #, &}	1,01 ± 0,13 ^{*, #, ^, &}
Ротарод, с	88,51 ± 22,82	190,51 ± 31,40*	181,22 ± 28,22*	191,67 ± 30,21*	245,32 ± 38,52*
Довжина тіла, мм	101,10 ± 3,22	97,12 ± 2,13	102,30 ± 3,12	101,30 ± 4,81	100,31 ± 3,15
Довжина кроку, мм	46,41 ± 3,51	30,94 ± 3,21*	42,18 ± 1,92*	38,67 ± 1,30 ^{*, #}	47,20 ± 2,82 [^]
Довжина стопи, мм	14,88 ± 1,21	14,31 ± 0,92	13,52 ± 1,22	14,16 ± 0,95	13,66 ± 1,89
Ширина стопи, мм	8,02 ± 0,28	8,13 ± 0,21	7,50 ± 0,29	7,02 ± 0,25*	8,00 ± 0,31 [^]

Примітки: тут і в табл. 2: * — $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою; # — $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; & — $p < 0,05$ порівняно з групою, що отримувала ін'єкцію ММСК-ЖТ1; ^ — $p < 0,05$ порівняно з групою, що отримувала ін'єкцію ММСК-ЖТ2.

Відомо, що важливою патогенетичною ланкою морфофункціональних ушкоджень головного мозку при ХП/паркінсонізмі є оксидативний стрес, який розвивається на тлі падіння активності антиоксидантних ферментів [3]. Одним із чинників таких ушкоджень є МДА. Нами встановлено, що після введення МФТП вміст МДА у головному мозку старіючих мишей суттєво зростає, що збігається зі значним падінням активності каталази і ГР.

Крім того, токсична дія МФТП на нейрони чорної субстанції та інших відділів головного мозку може бути опосередкована прозапальними цитокінами (фактор некрозу пухлини (ФНП) альфа, інтерлейкін (ІЛ) бета, інтерферон (ІНФ) гамма), які продукують клітини активованої мікроглії/макрофаги [4, 16]. За нашими даними, у головному мозку старіючих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму частка CD3⁺11b⁺- і CD3⁺11b⁺-клітин, які за фенотипом належать до макрофагів і активованих макрофагів відповідно [20], значно підвищується.

Отже, у старіючих мишей після введення нейротоксину МФТП виражені зміни поведінки спостерігаються на тлі дисбалансу факторів оксидативного стресу й антиоксидантного захисту, а також підвищення числа макрофагів у головному мозку.

Вікові особливості ефектів ММСК-ЖТ при експериментальному МФТП-індукованому паркінсонізмі. На цей час одним з перспективних підходів до терапії порушень функціонального стану ЦНС при ХП/паркінсонізмі є трансплантація ММСК-ЖТ, на ефективність якої може впливати вік донора [21].

Після трансплантації ММСК-ЖТ дорослих мишей-донорів нами виявлені позитивні зміни рухової і моторної активності старіючих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму. З літератури відомо, що в молодих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму після трансплантації ММСК-ЖТ молодих донорів покращання моторної активності збігається з підвищенням числа дофамінергічних нейронів у чорній субстанції, а також експресії нейротрофічних (BDNF, GDNF) і хоумінг (SDF) факторів у головному мозку [22, 23]. У даній роботі нами показана можливість покращання поведінки старіючих мишей із цією моделлю паркінсонізму, яким вводили ММСК-ЖТ дорослих тварин. Така ж спрямованість впливу трансплантованих ММСК молодих донорів (пуповина) на поведінку нами була встановлена раніше в старіючих мишей з токсичною моделлю демієлінізації [24].

Серед шляхів позитивних ефектів ММСК-ЖТ при патології ЦНС велике значення має їх антиоксидантний і антизапальний вплив у головному мозку [8, 25, 26]. Є докази того, що при цій патології антиоксидантний ефект ММСК молодих донорів пов'язаний зі зменшенням вмісту реактивних радикалів і підвищенням експресії деяких антиоксидантних ферментів у головному мозку [8, 25]. Проте в даному експерименті ми не спостерігали зменшення проявів оксидативного стресу в головному мозку старіючих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму, яким вводили ММСК-ЖТ дорослих донорів. Разом з тим треба зазначити, що при нейродегенеративній патології в головному мозку, окрім МДА, суттєво зростає вміст ROS (Reactive Oxygen Species),

Таблиця 2. Показники оксидативного стресу і числа макрофагів у головному мозку мишей експериментальних груп, $M \pm m$

Показник	Експериментальна група				
	Інтактні миші	МФТП + 0,9% NaCl (контроль)	МФТП + ММСК-ЖТ1	МФТП + ММСК-ЖТ2	МФТП + ММСК-ЖТ2 + мелатонін
Показники оксидативного стресу в головному мозку					
Малоновий діальдегід (нмоль/мг)	1,04 ± 0,12	1,37 ± 0,20*	1,33 ± 0,18*	1,42 ± 0,21*	1,37 ± 0,21*
Супероксид-дисмутаза (од/мг · хв)	11,48 ± 2,52	11,76 ± 2,71	10,27 ± 2,43	11,51 ± 1,81	10,95 ± 2,10
Каталаза (мкмоль/мг · хв)	2,49 ± 0,32	1,52 ± 0,21*	1,65 ± 0,19*	1,72 ± 0,18*	1,93 ± 0,12
Глутатіон-пероксидаза (нмоль/мг · хв)	7,95 ± 1,21	7,31 ± 1,28	8,42 ± 1,15	7,36 ± 0,92	7,41 ± 0,95
Глутатіон-редуктаза (нмоль/мг · хв)	23,90 ± 1,18	20,54 ± 1,16*	20,06 ± 1,12*	20,31 ± 1,15*	24,36 ± 1,51 ^{#, ^}
Макрофаги головного мозку					
CD3 ⁺ 11b ⁺ , %	0,40 ± 0,06	0,65 ± 0,03*	0,55 ± 0,14	1,15 ± 0,03 ^{*, #, &}	1,00 ± 0,03 ^{*, #, &, ^}
CD3 ⁺ 11b ⁺ , %	0,80 ± 0,11	1,25 ± 0,15*	1,05 ± 0,14	1,70 ± 0,17 ^{*, #, &}	1,40 ± 0,11*

який можна зменшити за допомогою трансплантації ММСК від молодих донорів [27]. Тому не виключено існування подібного шляху антиоксидантного ефекту трансплантованих ММСК-ЖТ дорослих донорів у старіючих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму.

Нами встановлено, що після введення ММСК-ЖТ дорослих мишей-донорів число макрофагів, у тому числі активованих клітин, у головному мозку мишей із МФТП-індукованим паркінсонізмом суттєво зменшується до рівня інтактних тварин. З одного боку показано, що активовані макрофаги продукують прозапальні цитокіни (ФНП-альфа, ІЛ-бета, ІФН-гамма) [4, 16]. З іншого боку, доведено, що ММСК молодих/дорослих донорів здатні синтезувати ІЛ-10, трансформуючий фактор росту бета [28]. Тобто трансплантовані ММСК-ЖТ дорослих тварин виявляють антизапальний ефект у головному мозку старіючих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму, який збігається з покращанням показників поведінки.

При дослідженні ефектів трансплантованих ММСК-ЖТ старіючих донорів у мишей із МФТП-індукованим паркінсонізмом нами виявлено їх позитивний вплив на змінену поведінку. Проте такий вплив був менш вираженим, ніж після введення ММСК дорослих донорів, і спостерігався на тлі подальшого росту числа макрофагів у головному мозку. Скоріше за все цей факт може бути пов'язаний з віковими змінами біологічних властивостей ММСК. Так, встановлено, що з віком спостерігається падіння проліферативного й диференціального потенціалу ММСК, зміна спектра продукуваних клітинами цитокінів, розвиток оксидативного стресу в цих клітинах, зменшення довжини теломер тощо [11, 29].

Отже, вік донорів ММСК-ЖТ має значення для їх впливу на поведінку і прояв антизапальної дії у головному мозку старіючих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму. При цьому позитивні ефекти трансплантованих ММСК-ЖТ дорослих мишей-донорів більш виражені, ніж клітин старіючих донорів.

Ефекти комбінації ММСК-ЖТ старіючих мишей-донорів з мелатоніном при МФТП-індукованому паркінсонізмі. Відомо, що при нейродегенеративній патології протекторний вплив ММСК можна модифікувати за допомогою використання деяких засобів, зокрема гормону мелатоніну [12, 13]. Такий підхід із введенням ММСК пуповини людини в комбінації з мелатоніном уже показав свою ефективність у наших попередніх дослідженнях на старіючих мишах з моделлю розсіяного склерозу [30]. У цій роботі також виявлено позитивні зміни поведінки старіючих мишей із паркінсонізмом після використання комбінації ММСК-ЖТ старіючих донорів із мелатоніном; при цьому значення низки показників поведінки не відрізнялись від тих, які спостерігались після трансплантації ММСК-ЖТ дорослих мишей-донорів.

Дослідженнями авторів встановлено, що при патології ЦНС мелатонін здатен проникати через гемато-енцефалічний бар'єр, посилювати нейро-, мієлогенез і синтез BDNF, підвищувати життєдіяльність, пролі-

ферацію і диференціювання нейтральних стовбурових клітин, чинити антиапоптозичний вплив на нейрони і, як результат, покращувати функціональний стан ЦНС [31]. Крім того, відомі антиоксидантні й антизапальні ефекти мелатоніну при нейродегенеративній патології [32]. Зокрема, встановлено, що при реалізації антиоксидантних властивостей мелатонін діє як прямий і непрямий антиоксидант. Нами виявлена активація антиоксидантних ферментів (каталаза, ГР) у головному мозку старіючих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму, яким вводили ММСК-ЖТ старіючих мишей-донорів у комбінації з мелатоніном. У таких тварин також зменшується число макрофагів у головному мозку. Тому ми не виключаємо, що позитивний вплив комбінації ММСК-ЖТ старіючих донорів і мелатоніну на поведінку старіючих мишей з паркінсонізмом частково пов'язаний з посиленням антиоксидантного захисту головного мозку і падінням в ньому числа макрофагів із прозапальною активністю. Крім того, можна думати, що в позитивних ефектах комбінації ММСК-ЖТ старіючих донорів з мелатоніном саме гормону належить значна роль у їх реалізації. Нами раніше виявлені антиоксидантні й антизапальні властивості екзогенного мелатоніну в старіючих мишей з моделлю паркінсонізму [15].

Окрім нейропротекторної дії, авторами показано позитивний ефект мелатоніну на біологічні властивості трансплантованих ММСК. Так, мелатонін впливає на диференціювання ММСК і захищає ці клітини від загибелі, що може досягти 90 % у перші 72 год після їх трансплантації в організм з патологією [33, 34]. Крім того, під впливом мелатоніну продукція таких прозапальних факторів, як ФНП-альфа і ІЛ-6, знижується в ММСК різного тканинного походження [13, 33]. Цей гормон регулює експресію гена NADPH оксидази в ММСК, який генерує ROS, а також активує експресію генів для антиоксидантних ферментів у цих клітинах [12, 34]. Тому можна вважати, що згадані вище властивості мелатоніну важливі для забезпечення проявів регенераторних ефектів ММСК-ЖТ старіючих мишей-донорів при МФТП-індукованому паркінсонізмі.

Отримані результати можуть бути підґрунтям для розробки підходів із застосуванням мелатоніну до підвищення ефективності клітинної терапії паркінсонізму, зокрема при використанні ММСК-ЖТ старіючих донорів. Результати також поглиблюють наші уявлення щодо проявів вікових змін біологічних властивостей ММСК-ЖТ при нейродегенеративній патології, а також значення мелатоніну для таких змін.

Висновки

1. У старіючих мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму спостерігається порушення поведінкових реакцій, підвищення в головному мозку числа макрофагів, вмісту МДА і падіння активності антиоксидантних ферментів.

2. Трансплантація ММСК-ЖТ дорослих мишей-донорів приводить до позитивних змін низки показників моторної і немоторної активності, а також відновлення

числа макрофагів у головному мозку старіючих мишей з моделлю паркінсонізму.

3. Позитивний ефект трансплантованих ММСК-ЖТ старіючих донорів на змінені показники поведінки мишей того ж віку з моделлю паркінсонізму менш виражений порівняно з клітинами від дорослих донорів, що спостерігається на тлі зростання числа макрофагів у головному мозку.

4. Введення ММСК-ЖТ старіючих донорів у комбінації з мелатоніном приводить до підсилення позитивного впливу цих клітин на показники рухової і дослідницької активності старіючих мишей з паркінсонізмом, зменшує ступінь підвищення числа макрофагів у головному мозку і сприяє відновленню активності низки антиоксидантних ферментів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Sulzev D., Surmeiter D.J. Neuronal vulnerability, pathogenesis and Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013. Vol. 28. P. 715-724. doi: 10.1002/mds.25095.
2. Karaban I.N., Karaban N.V., Karasevych N.V. The ways of neuroprotection in Parkinson's disease. *International neurological journal.* 2011. № 6(44). P. 95-99.
3. Guo J.-D., Zhao X., Li Y., Li G.-R., Liu X.-L. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2018. Vol. 41. P. 1817-1825. doi:10.3892/ijmm.2018.3406.
4. Wang Q., Liu Y., Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Translat. Neurodegenerat.* 2015. 4. 19. doi: 10.1186/s40035-015-0042-0.
5. Li Zh., Cheung H.-H. Stem cell-based therapies for Parkinson disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. 8060. doi: 10.3390/ijms21218060.
6. Konala V.B., Mamidi M.K., Bhonde R., Das A.K., Pochampally R., Pal R. The current landscape of the mesenchymal stromal cell secretome. *Cytotherapy.* 2016. Vol. 18. P. 13-24. DOI:10.1016/j.jcyt.2015.10.008.
7. Zachar L., Bacenlova D., Rosocher I. Activation, homing and role of the mesenchymal stem cells in the inflammatory environment. *J. Inflamm. Res.* 2016. Vol. 9. P. 231-240. DOI:10.2147/JIR.S121994.
8. Wojtas E., Zachwieja A., Zwyrzykowska A., Kupczynski R., Marycz K. The application of mesenchymal progenitor stem cells in the reduction of oxidative stress in animals. *Turk. J. Biol.* 2017. Vol. 41. P. 12-19. DOI:10.3906/biy-1603-13.
9. Laroni A., Kerlego de Rosbo N., Uccelli A. Mesenchymal stem cells for the treatment of neurological diseases: immunoregulation beyond neuroprotection. *Immunology Letter.* 2015. Vol. 168. P. 183-190. http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2015.08.007.
10. Scruggs B. A., Semon J. A., Zhang X., Zhang Sh., Bowles A.S., Pandey A.C. et al. Age of the donor reduces the ability of human adipose derived stem cells to alleviate symptoms in the experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model. *Stem Cells Transl. Med.* 2013. Vol. 2. P. 797-807. http://dx.doi.org/10.5966/scrm.2013-0026.
11. Li Yi., Wu Q., Wang Y., Li Li, Bu H., Bao J. Senescence of mesenchymal stem cells (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2017. Vol. 39. P. 775-782. Doi:10.3892/ijmm.2017.2012.
12. Hu Ch., Li L. Melatonin plays critical role in mesenchymal stem cell-based regenerative medicine in vitro and in vivo. *Stem Cell Res. Ther.* 2019. Vol. 10. Article number 13. DOI: 10.1186/s13287-018-1114-8.
13. Zhang S., Chen S., Li Y., Liu Y. Melatonin as a promising agent of regulatory stem cell biology and its application in disease therapy. *Pharmacol. Res.* 2017. Vol. 117. P. 252-260. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.12.035.
14. Labunets I.F. Neuroprotective effects of the pineal hormone melatonin in animals with experimental model of neurodegenerative pathology. *Conceptual options for the development of medical science and education.* Baltija Publishing. 2020. P. 355-370. doi: 10.30525/978-9934-588-44-01/18.
15. Лабунец І.Ф., Утко Н.А., Пантелеймонова Т.Н., Бутенко Г.М. Влияние экзогенного мелатонина на показатели поведения и оксидативного стресса в головном мозге стареющих мышей с экспериментальными моделями патологии нервной системы. *Международный неврологический журнал.* 2021. Т. 17. № 2. С. 37-43. https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229893.
16. Zeng X.S., Geng W.Sh., Jia J.J. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro.* 2018. Vol. 10. P. 1-15. doi:10.1177/175909/418777438.
17. Labunets I.F., Utko N.A., Savosko S.I., Panteleymonova T.N., Butenko G.M. Changes in nigral neuronal structure, indices of antioxidant protection of the brain and behavior in mice of different age with MPTP parkinsonism model. *International Neurological Journal.* 2020. № 3(16). P. 7-15. doi: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203444.
18. Родніченко А.Є. Деякі біологічні властивості мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку та жирової тканини мишей лінії FVB/N. Клітинна та органна трансплантологія. 2017. Т. 5. № 2. С. 188-193. Doi:10.22494/cot.v5i2.77.
19. Huang D., Xu J., Wang J., Tong J., Bai X., Li H. et al. Dynamic changes in the nigrostriatal pathway in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Parkinson disease.* 2017. Article ID 9349487. 7p. https://doi.org/10.1155/2017/9349487.
20. Rodriguez-Cruz A., Vesin D., Ramon-Luing L., Zuniga J., Quesniaux V.F.J., Ryffel B. et al. CD3+ macrophages deliver proinflammatory cytokines by a CD3- and transmembrane TNF-dependent pathway and are increased at the BCG-infection site. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. Article 2550. doi:10.3389/fimmu.2019.02550.
21. Li K., Li X., Shi G., Lei X., Huang Y., Bai L. et al. Effectiveness and mechanisms of adipose-derived stem cell therapy in animal models of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Translat. Neurodegenerat.* 2021. Vol. 10. 14. Doi.org/10.1186/s40035-021-00238-1.
22. Park H., Chang K.A. Therapeutic Potential of Repeated Intravenous Transplantation of Human Adipose-Derived Stem Cells in Subchronic MPTP-induced Parkinson's Disease Mouse Model. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. 8129. doi:10.3390/ijms21218129.
23. Chi K., Fu R.-H., Huang Yu.-Ch., Chen Sh.-Y., Hsu Ch.-J., Lin Sh.-Z. et al. Adipose-derived Stem Cells Stimulated with n-Butylidenephthalide Exhibit Therapeutic Effects in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Cell. Transplantation.* 2018. Vol. 27. № 3. P. 456-470. Doi:10.1177/0963689718757408.

24. Лабунец І.Ф., Утко Н.А., Топорова Е.К., Пантелеймонова Т.Н., Родниченко А.Е., Бутенко Г.М. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток пуповины человека на показатели поведения и оксидативного стресса в головном мозге мышей разного возраста с токсической купризоновой моделью демиелинизации. *Клеточная и органная трансплантология*. 2020. Т. 8. № 1. С. 32-37. Doi:10.22494/cot.v8i1.106.
25. Angeloni C., Gatti M., Prata C., Hrelia S., Maraldi T. Role of mesenchymal stem cells in counteracting oxidative stress-related neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. 3299. doi:10.3390/ijms21093299.
26. Munoz M.F., Arguelles S., Medina R., Cano M., Ayala A. Adipose-derived stem cells decreased microglia activation and protected dopaminergic loss in rat lipopolysaccharide model. *J. Cell. Physiol.* 2019. Vol. 234. P. 13762-13772. Doi:10.1002/jcp.28055.
27. Chierchia A., Chirico N., Boeri L., Raimondi I., Riva G.A., Raimondi M.T. et al. Secretome released from hydrogel-embedded adipose mesenchymal stem cells protects against the Parkinson's disease related toxin 6-hydroxydopamine. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2017. Vol. 121. P. 113-120. doi:10.1016/j.ejpb.2017.09.014.
28. Putra A., Ridwan B.R., Putridewi A.I., Kutstiyah A.R., Wirastuti K., Sadyah N.A.Ch. et al. The role of TNF-alpha induced MSCs on suppressive inflammation by increasing TGF-beta and IL-10. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2018. Vol. 6. № 10. P. 1179-1783. Doi:10.3889/oamjms.2018.404.
29. Zhang D., He Sh., Wang Q., Pu Sh., Zhou Z., Wu Q. Impact of aging on the characterization of brown and white adipose tissue-derived stem cells in mice. *Cells Tissues Organs*. 2020. Published online: June 11, 2020. doi: 10.1159/000507434.
30. Labunets I.F., Utko N.A., Toporova O.K. Effects of multipotent mesenchymal stromal cells of the human umbilical cord and their combination with melatonin in adult and aging mice with a toxic cuprizone model of demyelination. *Adv. Gerontol.* 2021. Vol. 11. № 2. P. 173-180. doi:10.1134/S2079057021020077.
31. Yu X., Li Zh., Zheng H., Ho J., Chan M. T.V., Wu W.K.K. Protective roles of melatonin in central nervous system disease by regulation of neural stem cells. *Cell Prolif.* 2017. Vol. 50. № 2. e12323. DOI: 10.1111/cpr.12323.
32. Chen D., Zhang T., Lee T.H. Cellular mechanisms of melatonin: insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules*. 2020. Vol. 10. 1158. doi:10.3390/biom10081158.
33. Luchetti F., Canonico B., Bartolini D., Arcangeletti M., Ciffolilli S., Murdolo G. et al. Melatonin regulates mesenchymal stem cell differentiation: a review. *J. Pineal Res.* 2014. Vol. 56. P. 382-397. DOI:10.1111/jpi.12133.
34. Tan Sh.S., Han X., Sivakumaran P., Lim Sh.Y., Morrison W.A. Melatonin protects human adipose-derived stem cells from oxidative stress and cell death. *APS*. 2016. Vol. 43. № 3. P. 237-241. Doi:10.5999/aps.2016.43.3.237.

Отримано/Received 31.06.2022

Рецензовано/Revised 15.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 29.07.2022 ■

I.F. Labunets¹, N.O. Utko¹, T.V. Panteleymonova¹, V.M. Kyryk¹, Yu.O. Kharkevych^{1, 2}, A.Ye. Rodnichenko¹¹Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine²National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Age features of the effects of adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells from mice in experimental parkinsonism and changes in the effect of cells from aging donors using exogenous melatonin

Abstract. Background. The transplantation of adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells (ADMMSCs) in Parkinson's disease/parkinsonism is a promising direction of the therapy. The effects of such cells may be influenced by the age of the donor and biologically active factors. Purpose: to investigate and compare the effect of ADMMSCs in mice of different ages on behavioral indicators, oxidative stress, and the number of macrophages in the brain of aging mice with an experimental model of parkinsonism; to evaluate changes in the effects of cells from older donors under the influence of melatonin hormone. **Materials and methods.** The object of the study was 129/Sv adult (5–6 months) and aging (15–17 months) mice. Aging mice were injected once with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxin, and after 17 days, ADMMSCs of adult or aging donor mice were transplanted into the tail vein at a dose of 700,000 cells. Some mice received ADMMSCs from aging donors in combination with melatonin. Behavioral indicators were assessed in the open field, rigidity and rotarod tests; in the brain, the content of macrophages, malondialdehyde, and the activity of antioxidant enzymes were studied. **Results.** Under the influence of MPTP (control group), the number of squares, rearings, boluses, peeps into the burrows, the step length are much less than in the intact group, and muscle tone is higher; in the brain, the content of macrophages, malondialdehyde increases, and the activity of catalase, glutathione reductase decreases. After transplantation of

ADMMSCs of adult donors, the number of squares, boluses and step length correspond to the values of intact animals, and the number of peeps into the burrows becomes higher than in the group with only MPTP; in the brain, the number of macrophages decreases to the level of intact mice. Positive changes in the above behavioral parameters after transplantation of ADMMSCs from aging donors are similar to those after the administration of cells from adult donors, but their expressiveness is lower; in the brain, the number of macrophages becomes higher than in the intact and control groups. After the treatment with ADMMSCs of aging mice in combination with melatonin, the number of peeps into burrows, the length of the step and the width of the foot are higher than the values of the group with only cell therapy; in the brain, the number of macrophages is significantly reduced, and the activity of catalase and glutathione reductase is restored. **Conclusions.** In aging mice with the MPTP model of parkinsonism, the positive effects of ADMMSCs depend on the age of the donor and are more pronounced in cells from adult mice. The combination of ADMMSCs of aging donors with melatonin enhances their effect on behavioral indicators, reduces an increase in the number of macrophages, and restores the activity of some antioxidant enzymes in the brain.

Keywords: adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells; 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; parkinsonism; melatonin; behavioral responses; oxidative stress; macrophages

УДК 616.7-057:616-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.4.2022.953>

Орос М.М.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Ефективність нуклеотидів у лікуванні периферичних нейропатій і радикулопатій

Резюме. Дана стаття присвячена вивченню ефективності й безпеки нуклеотидів на прикладі препарату Аксотроф у практиці лікування нейро- і радикулопатій. Висвітлено основні фармакодинамічні механізми дії препарату Аксотроф. Проведені дослідження показали, що даний засіб характеризується добрим профілем безпеки, його тривалий прийом не супроводжується виникненням суттєвих побічних ефектів та ускладнень. У той же час підкреслюється, що включення нуклеотидів у комплекс лікувальних заходів при ураженні периферичних нервів дозволяє підвищити результативність лікування і зменшити термін відновного періоду. Вищеописані якості дозволяють рекомендувати препарат Аксотроф для широкого загалу пацієнтів з нейропатіями і радикулопатіями.

Ключові слова: нейропатія; радикулопатія; нуклеотиди; Аксотроф

Вступ

Захворювання периферичної нервової системи є однією з найбільш поширених патологій у світі. Ураження периферичних нервів становить 8–10 % від загальної патології за даними ВООЗ і близько 50 % від захворювань нервової системи. Така частота зумовлена тим, що структури, які входять до складу периферичної нервової системи, мають значну протяжність, зазвичай не захищені кістковими структурами й підлягають частій травматизації. А відсутність гематоневрального бар'єра відкриває шлях для різноманітних токсичних та інфекційних агентів.

Нейропатія — загальна назва патологічних станів, які супроводжуються незапальними змінами з боку нервів. Поширеність у світовій популяції становить близько 2400 на 100 000 (2,4 %), з віком зростає до 8000 на 100 000 [1].

Значна частка уражень периферичних нервів спричинена патологією хребта і міжхребцевих дисків. А тенденції сучасного світу з його тотальною

комп'ютеризацією, відносно різким переходом від праці фізичної до розумової будуть тільки сприяти розвитку цієї патології. Повальна гіподинамія населення, відсутність адекватного фізичного навантаження й сидяча робота призводять до зниження тону м'язів, порушення стереотипу рухів і функціональної деформації хребта, тому що в більшості працівників близько 80 % часу хребет перебуває у вимушеному напівзігнутому положенні.

Радикулопатія — це ураження в ділянці спинномозкового нерва, зазвичай уражаються корінці на якомусь рівні. Полірадикулопатія — те ж саме, але на рівні декількох корінців. Полірадикулонейропатія — те ж саме, але окрім корінців спинномозкових нервів ураження стосується і нервового стовбура.

На захворювання периферичної нервової системи здебільшого хворіють люди працездатного віку. Відповідно ускладнення даної патології, такі як парези та виражений больовий синдром, що ведуть до інвалідизації хворих, є великим ударом не тільки для самого хворого,

але й для економічного становища країни. Саме тому якнайшвидше відновлення втрачених функцій у цієї групи пацієнтів є не тільки медичною, але й соціальною потребою [3].

Відновлення функції периферичного нерва або спинно-мозкового корінця може тривати протягом місяців, а то й років. Тривалість відновного періоду великою мірою визначається адекватністю лікувальних заходів на самому початку захворювання, у деяких випадках навіть до виявлення його основної причини. Саме тому лікувальні заходи мають починатись якомога швидше й вирішувати наступні ключові завдання:

- стимулювання процесів регенерації аксонів і ремієлінізації;
- усунення або зменшення больового синдрому;
- запобігання набряку нерва й периневральних структур;
- покращання кровопостачання;
- запобігання розвитку трофічних розладів і конрактур.

Застосування нуклеотидів при захворюваннях периферичної нервової системи веде до покращання функціонування нервової системи завдяки важливому впливу складових на метаболічні процеси в нервових тканинах і регенеративні процеси при ушкодженні нервових шляхів [2].

У нашому дослідженні використовувався саме такий засіб — препарат Аксотроф (Axotroph).

Аксотроф — харчовий продукт для спеціальних медичних цілей на основі нуклеотидів, джерело поживних речовин.

Науково доведено, що мононуклеотиди цитидин та уридин, що входять до складу продукту Аксотроф, відіграють важливу роль у процесах метаболізму:

- стимулюють синтез ліпідів і протеїнів мембран нейронів;
- сприяють відновленню ушкоджених мієлінових оболонок нервів;
- відіграють значну роль у процесах нейронального синтезу ДНК, РНК і регенерації периферичних нервів;
- сприяють активації внутрішньо- і зовнішньоклітинних сигналів;
- покращують нервово-м'язову передачу імпульсу при пошкодженні нервових шляхів.

Цитидин бере участь у синтезі складних ліпідів, є попередником РНК і ДНК. Уридин є джерелом енергії в процесі скорочення м'язів. Цинк відіграє важливу роль у стабілізації метаболізму ДНК і бере участь у нейрогенезі ЦНС [4].

Матеріали та методи

Для забезпечення комплексного підходу до контролю за станом досліджуваних пацієнтів і визначення ефективності вжитих заходів, зокрема впливу Аксотрофу, використовувались:

1) об'єктивний огляд пацієнтів з визначенням неврологічного статусу з використанням MRC Muscle Scale;

2) інструментальні методи, зокрема електронейроміографія (ЕНМГ).

Для дослідження було відібрано 57 хворих віком від 18 до 69 років, різної статі, з різним трудовим анамнезом, з верифікованим діагнозом нейропатії певного конкретного нерва або радикулонеуропатії. Етіологія захворювання різнилася від випадку до випадку для охоплення широкого спектра нозологій. Хворих було поділено на дві групи (основна група — $n = 28$; контрольна — $n = 29$). Пацієнти основної групи приймали Аксотроф додатково до базової терапії. У контрольній групі лікування проводилося комплексом препаратів, що зазвичай використовуються при даній патології. У обох групах на початку і після закінчення курсу стаціонарного лікування визначались наступні показники:

1) ступінь втрати м'язової сили визначався за допомогою MRC Muscle Scale як складової частини рутинного неврологічного огляду;

2) вид і ступінь порушення нервової провідності за допомогою ЕНМГ.

Результати

У процесі дослідження не було виявлено суттєвих побічних ефектів, найбільш часто зустрічалося незначне посилення слиновиділення, спричинене прийомом Аксотрофу. Усі без винятку пацієнти основної групи успішно пройшли курс лікування Аксотрофом. Аналіз результатів лікування, клінічних даних і об'єктивних критеріїв стану хворих дозволив встановити, що у хворих, які приймали Аксотроф, спостерігалась позитивна динаміка за всіма вибраними нами критеріями. Призначення препарату сприяло зменшенню больового синдрому, швидшому регресу парезу й відновленню адекватної провідності імпульсу за даними ЕНМГ.

На рис. 1, 2 наведено графічні дані проведеного дослідження.

Ці дані засвідчують, що у 89 % випадків (25 хворих) основної групи спостерігалось збільшення м'язової сили (у 24 хворих — на 1 бал, у 2 хворих — на 2 бали). У контрольній групі збільшення м'язової сили спостерігалось тільки в 37 % пацієнтів (11 пацієнтів загалом, у 7 — на 1 бал, у 4 — на 2 бали).

Дані ЕНМГ оцінювались за такими критеріями:

- 1) зміни амплітуди М-відповіді;
- 2) зміни амплітуди і тривалості рухових одиниць;
- 3) зміни резидуальної латентності;
- 4) зміни швидкості проведення сигналу.

Лева частка основної групи, а саме 92 % (26) хворих, мала позитивну відповідь на лікування за даними ЕНМГ. У контрольній групі цей показник становив 51 % (15) хворих. Відсутність будь-якої динаміки за даними ЕНМГ відзначалась у 10 випадках у контрольній групі і не була відзначена в жодному випадку в основній групі. Негативна динаміка за даними ЕНМГ спостерігалась у трьох випадках у контрольній групі та у двох випадках — у групі, що приймала Аксотроф (рис. 3, 4).

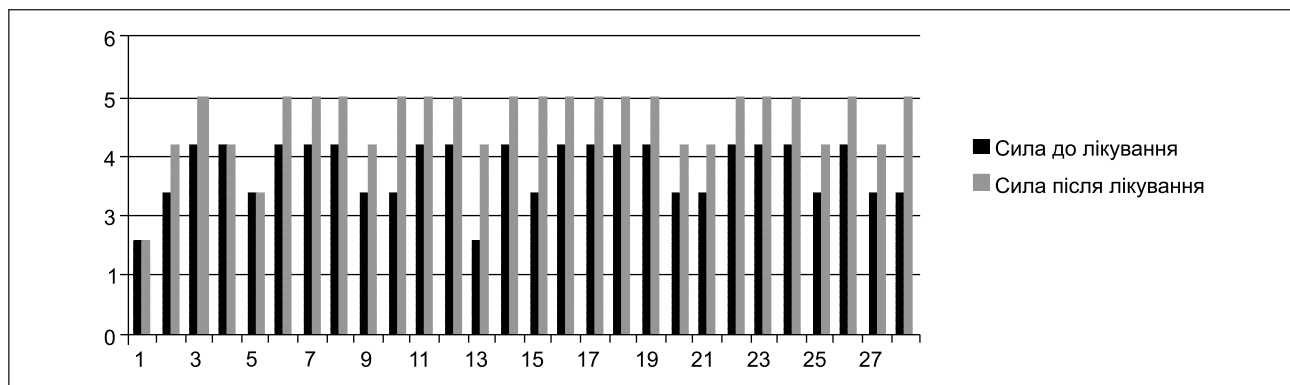


Рисунок 1. Показники за MRC Muscle Scale у хворих, які приймали Аксотроф, на момент госпіталізації і після закінчення стаціонарного лікування

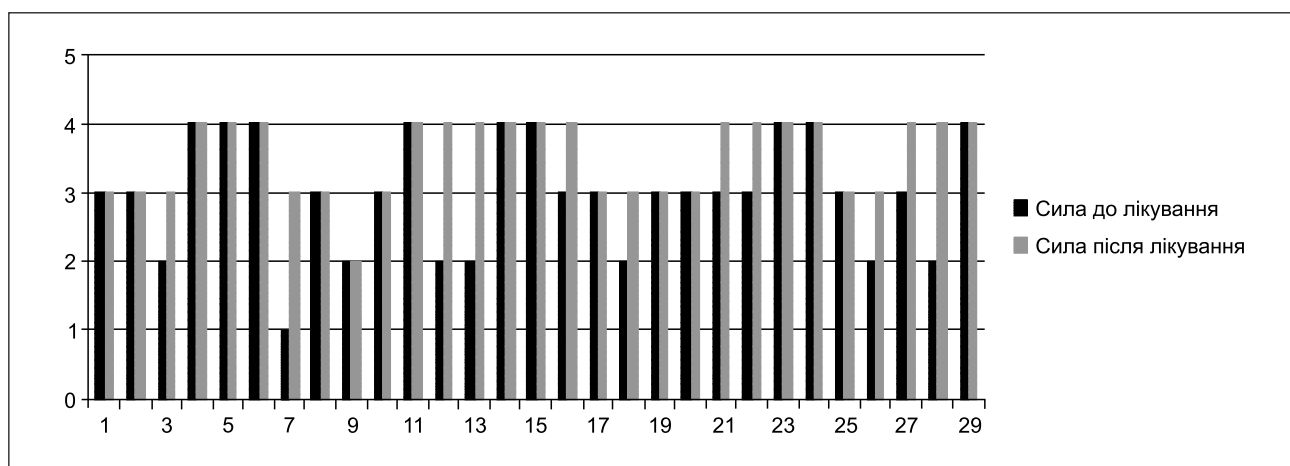


Рисунок 2. Показники за MRC Muscle Scale у хворих контрольної групи на момент госпіталізації і після закінчення стаціонарного лікування

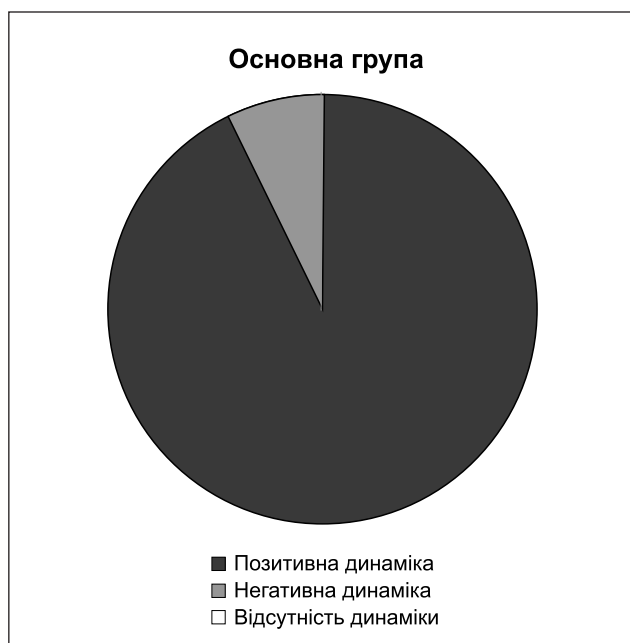


Рисунок 3. Показники ЕНМГ у хворих основної групи на момент госпіталізації і після закінчення стаціонарного лікування

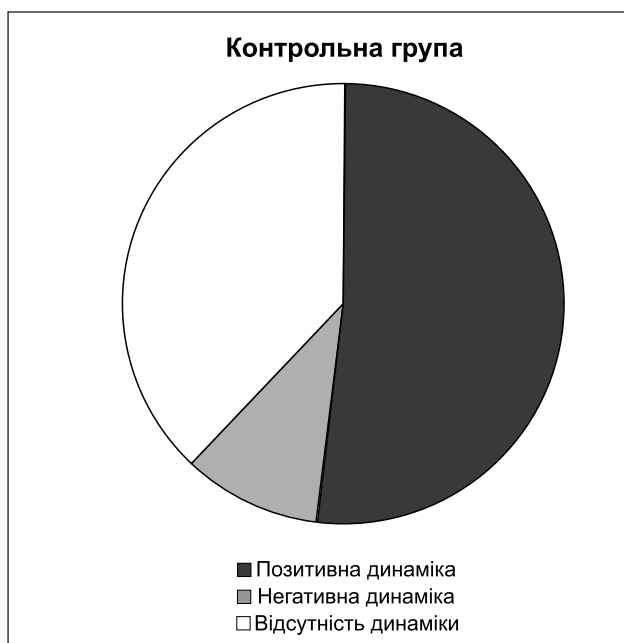


Рисунок 4. Показники ЕНМГ у хворих контрольної групи на момент госпіталізації та після закінчення стаціонарного лікування

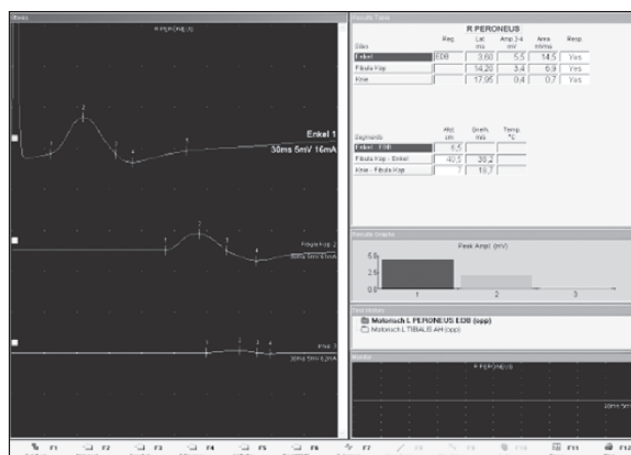


Рисунок 5. Показники амплітуди М-хвилі хворого К. за даними ЕНМГ до проходження курсу стаціонарного лікування

Як приклад можна навести результати ЕНМГ хворого Б., 44 роки, у якого спостерігалася нейропатія правого ліктьового нерва. На рис. 5 наведені дані до початку лікування і після проходження 20-денного курсу прийому Аксотрофу.

Вищенаведені дані підтверджують, що амплітуда М-відповіді значно зросла після проходження курсу лікування з використанням Аксотрофу.

Висновки

Отже, клінічна й інструментальна оцінка даних хворих, які приймали Аксотроф, дозволяє охарактеризувати його як ефективний засіб у практиці лікування парезів, зумовлених нейропатіями і радикулопатіями. Включення Аксотрофу в комплекс лікувальних заходів дозволить підвищити результативність лікування, зменшити тривалість відновного періоду, і, що важливо, прийом препарату не супроводжується розвитком м'язових контрактур та інших суттєвих побічних ефектів. Добра переносимість препарату, його ефективність і відсутність побічних ефектів дозволяють нам рекоменду-

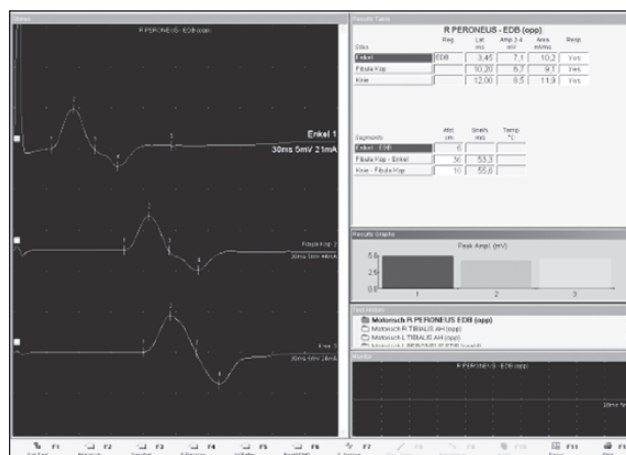


Рисунок 6. Показники амплітуди М-хвилі хворого К. за даними ЕНМГ після закінчення курсу прийому Аксотрофу

вати Аксотроф широкому загалу пацієнтів, у тому числі за наявності супутньої патології.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні. Міжнародний неврологічний журнал. 2006. № 3(7). С. 9-13.
2. Алмакаєв М.С., Двінських Н.В. Розробка складу багатоконпонентного лікарського засобу для лікування нейропатій. 2019.
3. Massoulie J., Pezzementi L., Bon S., Krejci E., Vallette F.M. Molecular and cellular biology of cholinesterases. Prog. Neurobiol. 1993. 41(1). 31-91.
4. <https://compendium.com.ua/dec/443286/>

Отримано/Received 16.08.2022

Рецензовано/Revised 01.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 06.09.2022

M.M. Oros

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Effectiveness of nucleotides in the treatment of peripheral neuropathies and radiculopathies

Abstract. This article investigates the effectiveness and safety of nucleotides on the example of Axotroph in the practice of treating neuro- and radiculopathies. The main pharmacodynamic mechanisms of Axotroph action are highlighted. Conducted studies have shown that this drug is characterized by a good safety profile, its long-term use is not accompanied by the occurrence of significant side effects and complications. At the

same time, it is emphasized that the inclusion of nucleotides in the therapeutic measures for peripheral nerve damage allows increasing the effectiveness of treatment and reduce the recovery period. The above-described qualities allow us to recommend Axotroph for a wide range of patients with neuropathies and radiculopathies.

Keywords: neuropathy; radiculopathy; nucleotides; Axotroph

РЕСТАВРАЦІЯ пошкоджених нервових волокон

АКСОТРОФ™



ПОТРІЙНА СИЛА ДЛЯ КРАЩОГО ЕФЕКТУ

1 ЦИТИДИН
5'-монофосфат
150 мг

2 УРИДИН
5'-монофосфат
150 мг

3 ЦИНК
1,5 мг



VORWARTS
PHARMA

ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА», Україна, 03142,
м. Київ, вул. Академіка Кржижановського, буд. 4;
тел./факс: (044) 594-95-05, www.vorwartspharma.com



НЕЙРОПРОТЕКТОР КОГНІТИУМ®

N-ацетил-L-аспарагінова кислота – 175 мг



СПРИЯЄ:



ПОКРАЩЕННЮ
ПАМ'ЯТІ ТА УВАГИ



ПІДВИЩЕННЮ
ПРАЦЕЗДАТНОСТІ



ЗМЕНШЕННЮ
ЕМОЦІЙНИХ
ПОРУШЕНЬ



Спосіб застосування:

З 12 років по 1-3 ампули за рекомендацією лікаря, незалежно від прийому їжі. Може бути розведений у 100 мл води.

Покращення метаболізму мозку

VORWARTS
PHARMA

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Не містить ГМО.
Виробник: Лабіалфарма, С.А., Едіфісіо Лабіалфарма №1 – Фелгейраш, 3450-336 Собрал Мортагуа, Португалія.
ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА», Україна, 03142, м. Київ, вул. Академіка Кржижановського, буд. 4;
тел./факс: (044) 594-95-05, www.vorwartspharma.com

УДК 612.843.7-053.2:[612.846.81/.82:617.751.6]-053.2.

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.4.2022.954>

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ, Україна

Клінічна оцінка ефективності нейропротекторної терапії в дітей з порушеннями мовленнєвого й когнітивного розвитку

Резюме. Актуальність. Пошук нових методів нейропротекторної і нейрометаболічної терапії у дітей з розладами нейророзвитку є важливим завданням сучасної дитячої неврології. До перспективних засобів впливу на когнітивні й мовленнєві функції у дітей з розладами аутистичного спектра належить, зокрема, Когнітіум. **Мета:** оцінити клінічну ефективність застосування засобу Когнітіум у дітей з розладами нейророзвитку, що супроводжуються порушеннями когнітивного й мовленнєвого розвитку, та оцінити вплив його застосування за допомогою клінічних і об'єктивних методів дослідження.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 50 дітей з порушеннями когнітивного й мовленнєвого розвитку віком від 2 до 7 років (середній вік $4,3 \pm 2,2$ року). Обстежені діти були розподілені на дві групи: I група (основна) — діти від 2 до 7 років, які отримували засіб Когнітіум протягом 60 днів (30 осіб); II група (група порівняння) — діти від 2 до 7 років, які не отримували засіб Когнітіум (20 осіб). Усім дітям було проведено загальноклінічне й неврологічне обстеження, відеоелектроенцефалографічний моніторинг, тестування за шкалами Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) і Global Clinical Impression (CGI-I). Також 10 дітям було проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку і магнітно-резонансну (МР) трактографію до початку і після закінчення лікування.

Результати. Після курсу лікування проведено оцінювання за шкалою CGI-I, згідно з якою у 83,3 % дітей зміни в результаті лікування оцінені як позитивні, при цьому в 13,3 % дітей відзначалося дуже значне покращання, у 46,7 % — значне покращання, у 23,3 % — мінімальне покращання. Лише у 5 дітей (16,7 %) не відзначено жодних позитивних змін у результаті лікування. За шкалою АТЕС у дітей основної групи було виявлено зменшення кількості балів за субшкалами I (мовлення і комунікативні функції) і III (сенсорні й когнітивні функції), а також загальної кількості балів, що свідчить про покращання мовленнєвих і когнітивних навичок після проведеного курсу лікування. За результатами МР-трактографії в обстежених відзначалося збільшення середніх показників фракційної анізотропії і вимірюваного коефіцієнту дифузії в передніх і задніх відділах дугоподібного тракту домінантної півкулі, що свідчить про покращання мієлінізації центрів Брока і Верніке, а також обох гачкоподібних трактів, які відповідають за розвиток когнітивних функцій. **Висновки.** Проведене дослідження дозволяє стверджувати, що нейропротекторний засіб Когнітіум доцільно призначати дітям віком від 2 років з метою покращання когнітивного й мовленнєвого розвитку в комплексі з іншими лікувально-корекційними заходами на термін не менше ніж 60 днів.

Ключові слова: розлади нейророзвитку; розлади аутистичного спектра; когнітивні функції; нейропротекторна терапія; МР-трактографія; засіб Когнітіум

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Мірошников Олександр Олександрович, к.м.н., учений секретар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: a.mirosh@ukr.net; контактний тел.: +380638980224For correspondence: Oleksandr Miroshnikov, PhD, scientific secretary of SI "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; contact phone: +390638980224

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Порушення мовленнєвого і когнітивного розвитку у дітей з розладами нейророзвитку залишаються серйозною проблемою для сучасної нейропедіатрії [1]. У широкому розумінні до розладів нейророзвитку належать синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, порушення навчальних навичок, інтелектуальна недостатність, поведінкові розлади, дитячий церебральний параліч, порушення зору й слуху, розлади аутистичного спектра (РАС) тощо [2].

РАС на сьогодні визначаються як гетерогенна група патологічних станів, що мають різноманітну етіологію, але характеризуються загальними симптомами, які включають комунікативні порушення, дефіцит соціальної взаємодії і стереотипну поведінку або інтереси [3].

В останнє десятиріччя проблема РАС у дітей раннього віку вийшла за рамки психіатрії і є однією з домінуючих у дитячій психоневрології. Дані наукових досліджень вказують на те, що РАС у дітей раннього віку є не окремою нозологічною одиницею, а симптомокомплексом при багатьох інших захворюваннях нервової системи, зокрема при епілептичних енцефалопатіях, орфанних захворюваннях, уроджених вадах розвитку центральної нервової системи (ЦНС) тощо [4, 5].

Відомо, що в основі РАС у дітей раннього віку можуть лежати порушення розвитку білої речовини головного мозку, що формує провідні шляхи, які забезпечують розвиток вищих психічних функцій, зокрема мовлення, комунікативних і соціальних навичок [5].

Порушення експресивного мовлення характеризується затримкою розвитку фонематичної та артикуляційної сторін мовлення. При даній патології недорозвиток експресивності мовлення обумовлений органічним ураженням мовленнєвих зон мозку, а саме центру Брока, локалізованого в лобній частці. Розлади рецептивного мовлення — це різного ступеня порушення здатності розуміти мовлення, пов'язані з ураженням центру Верніке, розташованого в скроневій ділянці мозку. У дітей з РАС можуть бути як поєднані порушення експресивного і рецептивного мовлення, так і ізольовані порушення. За наявності клінічних проявів РАС у частини дітей реєструються фокальні зміни епілептиформного характеру на електроенцефалограмі (ЕЕГ) у ділянках мозку, відповідальних за розвиток мовлення, а саме в лобних і скроневих [6–8].

У значного відсотка дітей з РАС відзначається регрес раніше набутих навичок з подальшим розвитком дефіциту соціальних, комунікативних і когнітивних навичок [9]. Частота регресу при РАС оцінюється на рівні 22–40 %. На сьогодні механізми регресу при РАС до кінця не відомі, однак з огляду на високу частоту епілептичних нападів і епілептиформної активності в дітей з регресивними формами РАС, імовірно, у більшості випадків в основі регресу лежить епілептичний процес у мозку [10].

Більшість закордонних дослідників вважають, що в основі розладів аутистичного спектра у дітей лежать структурні зміни головного мозку (наприклад, дисгенезії кори), що виникають у процесі його аномального

розвитку. Структурні зміни стають органічним субстратом епілептогенезу, який, у свою чергу, призводить до формування когнітивних, мовленнєвих і комунікативних порушень [11].

З'являється все більше доказів того, що в основі розвитку симптомів РАС може лежати дифузна синаптична дисфункція [12]. Деякі з множинних генетичних мутацій, ідентифікованих при РАС, порушують роботу синаптичних білків, призводячи до дефіциту як збудливої, так і гальмівної синаптичної функції [13]. Синаптична дисфункція призводить до зміни сенсорної обробки під час раннього постнатального розвитку, що може клінічно проявлятися соціальним і сенсорним дефіцитом уже протягом перших місяців життя [14]. Ранні відмінності в зоровій і слуховій обробці також можна побачити щодо психічних функцій вищого рівня, включно з увагою до соціально значущих стимулів [15]. Ці дослідження немовлят надають докази зміненої траєкторії сенсорного й когнітивного розвитку в немовлят при РАС [16].

Зміни метаболізму в нервовій системі можуть відігравати значну роль у патогенезі когнітивних порушень. Генетичні мутації, що впливають на метаболічні функції в нейронах, зокрема в мітохондріях, можуть безпосередньо призводити до синаптичної дисфункції в дітей з РАС [17]. З огляду на це можна стверджувати, що корекція мітохондріальної недостатності може покращити синаптичну функцію і, відповідно, зменшити прояви симптомів РАС. Є також докази того, що деяким дітям з недиагностованими метаболічними розладами, які, можливо, пропущені під час скринінгу новонароджених, можуть помилково діагностувати РАС.

Низка вітчизняних фахівців акцентують увагу на ефективності проведення дітям з когнітивними порушеннями курсів нейропротекторної і нейрометаболічної терапії, що підтверджується позитивною клінічною і електроенцефалографічною динамікою [18–21].

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення особливостей впливу засобів нейрометаболічної дії, до яких, зокрема, належить Когнітім, на динаміку когнітивного й мовленнєвого розвитку в дітей з РАС. У клінічному спостереженні, проведеному на базі відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вивчалася ефективність застосування препарату Когнітім у дітей з розладами нейророзвитку, що супроводжуються порушеннями когнітивного і мовленнєвого розвитку.

Діюча речовина препарату Когнітім (N-ацетил-L-аспарагінова кислота) є синтетичним аналогом молекули N-ацетиласпартату (NAA), який являє собою калієву сіль ацетиламіносукцинату. NAA є похідною аспарагінової кислоти, що синтезується в організмі з аспарагіну. Як було показано в дослідженнях [22], специфічний для нервової системи метаболіт NAA синтезується з аспартату й ацетил-коферменту А в мітохондріях нейронів і, схоже, є ключовою ланкою в різних біохімічних реакціях у ЦНС. Зокрема, доведено роль NAA у регуляції осмотичних процесів у мозку, аксоно-гліального сиг-

наліngu, утворенні піримідинових основ, метаболізму азотистих речовин і синтезі сечовини, участь в реакціях переамінування, трансформації вуглеводів у глюкозу [23]. Активуючи процеси метаболізму в ЦНС, Когнітіум також сприяє синтезу сечовини з аміаку, що має виражену нейротоксичну дію [24]. Також N-ацетиласпартат є джерелом ацетату, що необхідний для синтезу ліпідів мієліну аксональних відростків [25].

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність застосування препарату Когнітіум у дітей з розладами нейророзвитку, що супроводжуються порушеннями когнітивного й мовленнєвого розвитку, та оцінити вплив його застосування за допомогою клінічних і об'єктивних методів дослідження.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 50 дітей з РАС і порушеннями когнітивного і мовленнєвого розвитку віком від 2 до 7 років (середній вік $4,3 \pm 2,2$ року). Обстежені діти були розподілені на дві групи:

- I група (основна) — діти від 2 до 7 років, які отримували Когнітіум протягом 60 днів (30 дітей);
- II група (група порівняння) — діти від 2 до 7 років, які не отримували Когнітіум (20 дітей).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік від 2 до 7 років;
- наявність у дитини діагностованого РАС з порушеннями мовленнєвого або когнітивного розвитку;
- наявність інформованої згоди, підписаної батьками чи законним опікуном дитини.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- поточна участь в іншому клінічному дослідженні;
- тяжкий соматичний стан пацієнта з декомпенсацією вітальних функцій;
- відмова пацієнтів або їхніх батьків від участі в дослідженні;
- відома гіперчутливість до компонентів засобу;
- вік обстежуваних до 2 років або понад 7 років;
- наявність клінічно значимих епілептичних нападів або епілептиформної активності на ЕЕГ, які, на думку дослідника, є протипоказанням до призначення засобу;

- наявність будь-яких інших неврологічних або соматичних станів, які, на думку дослідника, є протипоказанням до призначення засобу.

У дослідженні були застосовані наступні методи обстеження:

- збір анамнезу;
- реєстрація скарг батьків або опікунів пацієнта;
- загальносоматичний і неврологічний огляд;
- загальний аналіз крові (лейкоцити, еритроцити, гемоглобін, швидкість осідання еритроцитів тощо);
- біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, креатинін, сечовина);
- шкала Autism Treatment Evaluation Checklist (АТЕС);
- шкала загального клінічного враження (Global Clinical Impression, CGI-I);
- стандартна ЕЕГ (30 хв);

— відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну (до початку дослідження);

— магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку і магнітно-резонансна трактографія.

Когнітіум призначався дітям I-ї групи на період 60 днів у такому дозуванні:

— дітям віком 2–5 років — по 2,5 мл двічі на день (09:00 і 14:00);

— дітям, старшим від 5 років — по 5 мл двічі на день (09:00 і 14:00).

Результати та обговорення

Усього в дослідженні взяли участь 50 дітей (у тому числі 29 хлопчиків і 21 дівчинка) з порушеннями когнітивного і мовленнєвого розвитку віком від 2 до 7 років. Суттєвих відмінностей за віком і статтю серед обстежених груп виявлено не було (табл. 1).

Таблиця 1. Склад обстежених груп дітей за віком і статтю

Показник	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 20)
Вік, років	$5,4 \pm 2,2$	$5,7 \pm 2,2$
Стать, n (%):		
— хлопчики	18 (60,0)	11 (55,0)
— дівчатка	12 (40,0)	9 (45,0)

Примітка: $p > 0,05$.

Для клінічної оцінки ефективності терапії було використано шкалу загального клінічного враження, згідно з якою результати оцінювалися батьками таким чином: 1 бал — дуже значне покращання; 2 — значне покращання; 3 — мінімальне покращання; 4 — без змін; 5 — мінімальне погіршення; 6 — значне погіршення; 7 — дуже значне погіршення. Результати оцінки терапії подані в табл. 2.

Таблиця 2. Результати оцінки ефективності лікування засобом Когнітіум за шкалою CGI-I

Кількість балів	Кількість дітей, n (%)	
	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 20)
1	4 (13,3)	—
2	14 (46,7)	—
3	7 (23,3)	3 (15,0)
4	5 (16,7)	12 (60,0)
5	—	5 (25,0)
6	—	—
7	—	—

У табл. 2 наведено кількість дітей, які, на думку дослідників, мали позитивні зміни після проведеного курсу лікування препаратом Когнітіум. Згідно з оцінкою за шкалою CGI-I, у 83,3 % дітей зміни в результаті лікування оцінені як позитивні, при цьому в

13,3 % дітей відзначалося дуже значне покращання у вигляді збільшення словникового запасу й чіткості мовлення, покращання пам'яті, уваги й поведінки, у 46,7 % — значне покращання, у 23,3 % — мінімальне покращання. Лише у 5 дітей (16,7 %) не відзначено жодних позитивних змін у результаті лікування. Погіршення в результаті лікування не відзначено в жодної дитини.

У дітей із групи порівняння, які не отримували лікування засобом Когнітіум, мінімальні позитивні зміни були відзначені в 15 %, не відзначили жодних змін у стані дитини в 60 %, а у 25 % відзначалося мінімальне погіршення стану.

Для оцінки динаміки показників мовленнєвого й когнітивного розвитку було використано шкалу АТЕС, що складається з 4 субшкал: I — мовлення і комунікативні функції; II — соціальні функції; III — сенсорні й когнітивні функції; IV — фізичні функції, поведінка. Оцінювання проводилося до і після лікування. Статистична вірогідність відмінностей у показниках до і після лікування оцінювалась за допомогою t-критерію Стюдента для залежних вибірок з довірчим інтервалом 95 %. Результати обстеження в обох групах дітей подані в табл. 3.

Згідно з проведенням оцінюванням показників мовленнєвого й когнітивного розвитку (з використанням шкали АТЕС) у дітей основної групи було виявлено зменшення кількості балів за субшкалами I (мовлення і комунікативні функції) і III (сенсорні й когнітивні функції), а також загальної кількості балів, що свідчить про покращання мовленнєвих і когнітивних навичок після проведеного курсу лікування. У дітей групи порівняння суттєвих змін у кількості балів за жодною субшкалою виявлено не було. Також суттєво не змінився середній показник загальної кількості балів до і після лікування.

Поставлене завдання щодо оцінки мієлінізації трактів білої речовини головного мозку виконувалося за допомогою методу МР-трактографії. Серед учасників дослідження було обрано групу з 10 дітей, яким проводилися МРТ головного мозку і МР-трактографія до початку лікування і через 2 місяці після завершення курсу прийому засобу Когнітіум.

Проводилося визначення середньої фракційної анізотропії і вимірюваного коефіцієнта дифузії таких провідних шляхів білої речовини мозку:

— переднього відділу дугоподібного тракту (центр Брока);

Таблиця 3. Результати оцінки ефективності лікування препаратом Когнітіум за шкалою АТЕС

Субшкали АТЕС	Середня кількість балів в обстежених дітей					
	Група 1 (n = 30)			Група 2 (n = 20)		
	До лікування	Після лікування	t-критерій	До лікування	Після лікування	t-критерій
I	22,1	16,5	p < 0,05*	21,5	20,8	p > 0,05
II	33,4	28,4	p > 0,05	32,3	31,5	p > 0,05
III	24,2	18,5	p < 0,05*	23,8	24,1	p > 0,05
IV	52,4	48,4	p > 0,05	60,8	59,6	p > 0,05
Загальний бал	82,5	74,5	p < 0,05*	86,5	84,9	p > 0,05

Примітка: * — відмінність між досліджуваними групами статистично значима.

Таблиця 4. Результати вимірювання показників фракційної анізотропії та коефіцієнта дифузії трактів білої речовини в дітей з РАС

Показник	Основна група				Референтні значення*	
	FA		ADC		FA	ADC
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
Дугоподібний тракт: — передній відділ — задній відділ	0,326 0,334	0,412 0,398	0,603 0,619	0,692 0,715	0,517 0,492	0,766 0,812
Гачкоподібні тракти: — правий — лівий	0,326 0,351	0,394 0,401	0,655 0,630	0,682 0,712	0,434 0,462	0,856 0,829

Примітка: * — референтні значення в здорових дітей згідно з Hrdlicka, 2019.

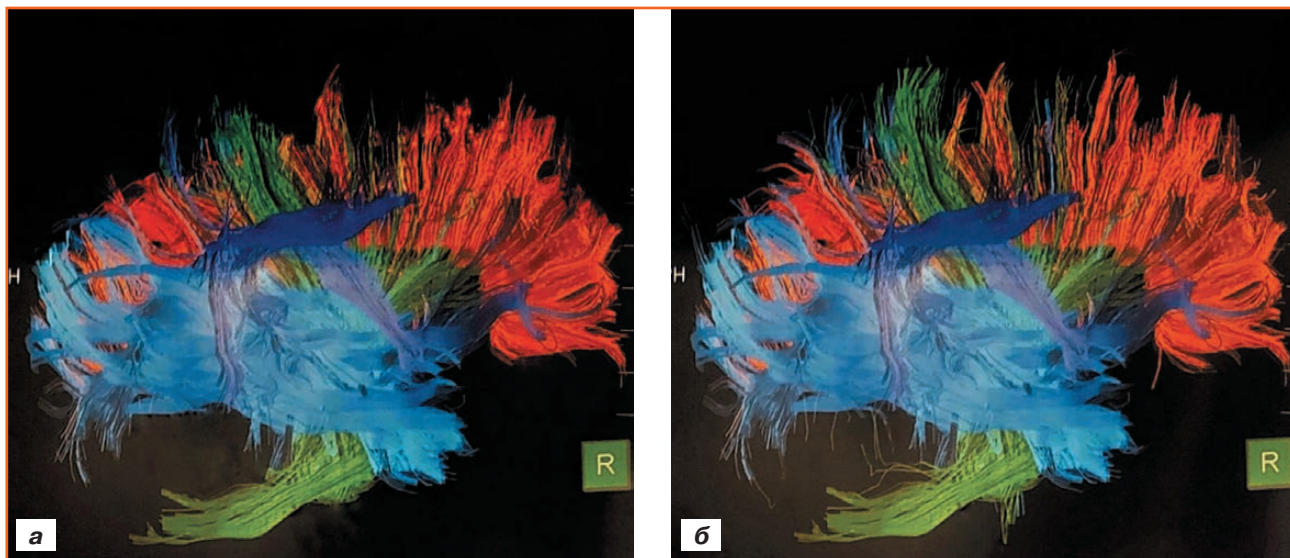


Рисунок 1. Хлопчик М., 3,5 р., з РАС: а) МР-трактографія до початку лікування демонструє ураження лівого гачкоподібного й дугоподібного трактів; б) через 2 міс. після початку лікування відзначається збільшення товщини волокон уражених трактів

— заднього відділу дугоподібного тракту (центр Верніке);

— правого і лівого гачкоподібних трактів (відповідають за когнітивну сферу).

МР-трактографія була застосована при обстеженні 10 дітей віком від 2 до 7 років (середній вік $4,6 \pm 1,7$ року) з РАС (6 хлопчиків і 4 дівчинки).

Наводимо наочний приклад змін за даними МР-трактографії після проведеного лікування (рис. 1).

За результатами проведеного обстеження у дітей виявлено статистично вірогідне зниження середніх показників фракційної анізотропії та вимірюваного коефіцієнта дифузії в передніх і задніх відділах дугоподібного тракту домінантної півкулі, що свідчить про ураження центрів Брока і Верніке, а також обох гачкоподібних трактів, які відповідають за розвиток когнітивних функцій. FA відображає ступінь орієнтації більшості нервових волокон в основному напрямку в провідному тракті і надає інформацію про структурну цілісність білої речовини, ADC характеризує швидкість дифузії води в тракті, а зниження показника ADC вказує на зменшення швидкості води в провідних шляхах, що міститься переважно в мієлінових оболонках. Отже, зниження показника FA відображає зменшення товщини провідного шляху, а показника ADC — зменшення вмісту мієліну. Після курсу лікування засобом Когнітіум відзначалося збільшення показників FA та ADC в усіх обстежених трактах головного мозку.

Висновки

Проведено вивчення ефективності використання нейропротекторного засобу Когнітіум у дітей з розладами нейророзвитку, що мають мовленнєві й когнітивні порушення.

Застосування засобу Когнітіум у дітей з порушеннями когнітивного й мовленнєвого розвитку протягом 60

днів приводить до вираженого покращання когнітивного й мовленнєвого розвитку і не викликає побічних реакцій, сприяє покращанню показників якості життя дітей, гармонійному фізичному й нервово-психічному розвитку дітей.

Когнітіум має ноотропну, вегетостабілізуючу, тимолептичну дію, зменшує емоційні порушення, нормалізує сон, підвищує працездатність, концентрацію уваги та інші когнітивні процеси. Крім того, він має антиастенічні, антидепресивні й психостимулюючі властивості. Когнітіум сприяє покращанню мієлінізації трактів білої речовини головного мозку, що підтверджено методом МР-трактографії.

Завдяки тому, що в складі Когнітіуму є N-ацетил-L-аспарагінова кислота, яка є аналогом збуджуючого нейромедіатора N-ацетиласпартату, даний засіб позитивно впливає на когнітивний і мовленнєвий розвиток дитини, проте важливо призначати його в першій половині дня.

Проведене дослідження дозволяє стверджувати, що нейропротекторний засіб Когнітіум доцільно призначати дітям віком від 2 років з метою покращання когнітивного й мовленнєвого розвитку в комплексі з іншими лікувально-корекційними заходами на термін не менше ніж 60 днів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Zeidan J., Fombonne E., Scorch J., Ibrahim A., Durkin M.S., Saxena S. et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*. 2022. 10.1002/aur.2696. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>

2. Morris-Rosendahl D.J., Crocq M.A. Neurodevelopmental disorders — the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2020. 22(1). 65-72. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq>.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
4. Srivastava S., Sahin M. Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. *Journal of neurodevelopmental disorders*. 2017. 9. 23. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9202-0>.
5. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Эпилептические энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра: от молекулярно-генетической диагностики до таргетной терапии. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2021. № 2(12). С. 249-259. *Scopus Q4 DOI 10.34883/PI.2021.12.2.006*.
6. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мирошников О.О. Клинико-генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2021. Т. 9. № 3. С. 456-468. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47079155>
7. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Когнитивная дезинтеграция как расстройство нейроразвития детского возраста: классификация, диагностика и возможности терапии. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2021. Т. 9. № 1. С. 63-78.
8. Presenzano F., Parisi L., Lanzara V., Vetri L., Operto F.F., Pastorino G. et al. Electroencephalographic Abnormalities in Autism Spectrum Disorder: Characteristics and Therapeutic Implications. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2020. 56(9). 419. <https://doi.org/10.3390/medicina56090419>.
9. Tuchman R. Autism and epilepsy: what has regression got to do with it? *Epilepsy currents*. 2006. 6(4). 107-111. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2006.00113.x>.
10. Al Backer N.B. Developmental regression in autism spectrum disorder. *Sudanese Journal of Paediatrics*. 2015. 15(1). 21-26.
11. Stafstrom C.E., Benke T.A. Autism and Epilepsy: Exploring the Relationship Using Experimental Models. *Epilepsy currents*. 2015. 15(4). 206-210. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-15.4.206>.
12. Uchida D., Fujimoto A., Yamazoe T., Yamamoto T., Enoki H. Seizure frequency can be reduced by changing intracranial pressure: A case report in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior Case Reports*. 2018. 10. 14-17. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2017.12.005>.
13. Ebrahimi-Fakhari D., Sahin M. Autism and the synapse: emerging mechanisms and mechanism-based therapies. *Current opinion in neurology*. 2015. 28(2). 91-102. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000186>.
14. Blasi A., Lloyd-Fox S., Sethna V., Brammer M.J., Mercure E., Murray L., Williams S.C., Simmons A., Murphy D.G., Johnson M.H. Atypical processing of voice sounds in infants at risk for autism spectrum disorder. *Cortex*. 2015. 71. 122-133. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.06.015>.
15. Braukmann R., Lloyd-Fox S., Blasi A., Johnson M.H., Bekkering H., Buitelaar J.K., Hunnius S. Diminished socially selective neural processing in 5-month-old infants at high familial risk of autism. *The European Journal of Neuroscience*. 2018. 47(6). 720-728. <https://doi.org/10.1111/ejn.13751>.
16. Johnson M.H. Autism as an adaptive common variant pathway for human brain development. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2017. 25. 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.02.004>.
17. Cheng N., Rho J.M., Masino S.A. Metabolic Dysfunction Underlying Autism Spectrum Disorder and Potential Treatment Approaches. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2017. 10. 34. <https://doi.org/10.3389/fnfmol.2017.00034>.
18. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Расстройства аутистического спектра у детей раннего возраста: эволюция взглядов и возможности диагностики (часть 2). *Международный неврологический журнал*. 2020. Т. 16(5). С. 48-53.
19. Мартинюк В.Ю., Борщенко Т.В., Майстрок О.А. Когнут як м'який соціальний адаптоген для корекції проявів шкільної дезадаптації. *Здоров'я ребенка*. 2022. Т. 17. № 1.
20. Танцура Л.М., Пилипець О.Ю., Третяков Д.В. Концепція виникнення мінімальної мозкової дисфункції та можливі шляхи запобігання її розвитку. *Український вісник психоневрології*. 2016. Т. 24. Вип. 4. С. 5-7. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2016_24_4_3.
21. Кирилова Л.Г., Мирошников О.О. Нейропротекторна терапія при неврологічних ураженнях у дітей раннього віку з пре- та перинатальною патологією. *Український медичний часопис*. 2015. № 4. С. 37-42. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_4_14.
22. Martinez M.A., Florenzano N.V., Macchia E.A. Metabolism of N-acetyl-L-aspartate: valor diagnostico y pronostico [Metabolism of N-acetyl-L-aspartate: its diagnostic and prognostic value]. *Revista de Neurologia*. 2016. 62(8). 361-370.
23. Warepam M., Moffett J.R., Ross B., Arun P., Madhavarao C.N., Namboodiri A.M. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Progress in neurobiology*. 2007. 81(2). 89-131. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.12.003>.
24. Ahmad K., Rahman S., Rahaman H., Kumari K., Singh L.R. N-Acetylaspartate Is an Important Brain Osmolyte. *Biomolecules*. 2020. 10(2). 286. <https://doi.org/10.3390/biom10020286>.
25. Moffett J.R., Tieman S.B., Weinberger D.R., Coyle J.T., Namboodiri M.A. N-Acetylaspartate: A Unique Neuronal Molecule in the Central Nervous System. New York, NY: Springer Science + Business Media; 2006. [Google Scholar]

Отримано/Received 08.08.2022

Рецензовано/Revised 21.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 12.09.2022 ■

Information about authors

Lyudmyla G. Kyrylova, MD, Head of the Department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>; <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57223344153>

Oleksandr O. Miroshnykov, PhD, scientific secretary of SI "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; contact phone: +390638980224; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>; <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57223339141>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

L.G. Kyrylova, O.O. Miroshnykov

State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Clinical evaluation of the effectiveness of neuroprotective therapy in children with disorders of language and cognitive development

Abstract. Background. Searching for new methods of neuroprotective and neurometabolic therapy in children with neurodevelopmental disorders is an important task of modern pediatric neurology. Cognitium is a perspective agent for influencing cognitive and speech functions in children with autism spectrum disorders. The purpose of the study was to evaluate the clinical effectiveness of Cognitium in children with neurodevelopmental disorders accompanied by disorders of cognitive and language development and to evaluate its impact using clinical and objective research methods. **Materials and methods.** Fifty children with cognitive and language development disorders aged 2 to 7 years (average age of 4.3 ± 2.2 years) were included in the study. The examined patients were divided into two groups: group I (main group) — 30 children aged 2 to 7 years who received Cognitium for 60 days; group II (comparison group) — 20 children aged 2 to 7 years who did not receive Cognitium. All patients underwent a general clinical and neurological examination, video electroencephalography monitoring, testing by Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) and Clinical Global Impression (CGI-I) scale. Also, 10 children underwent brain magnetic resonance (MR) imaging and MR tractography before and after treatment. **Results.** After the course of treatment, an assessment was made by the CGI-I scale according to which the changes were positive

in 83.3 % of children, while 13.3 % of patients showed a very significant improvement, 46.7 % — a significant improvement, 23.3 % — a minimal improvement. Only 5 children (16.7 %) did not notice any positive changes as a result of treatment. According to the ATEC, the children of the main group showed a decrease in the number of points by scales I (language and communicative functions) and III (sensory and cognitive functions), as well as in the total number of points, which indicates an improvement in language and cognitive skills after the course of treatment. The results of MR tractography showed an increase in the average fractional anisotropy and the measured diffusion coefficient in the anterior and posterior parts of the arcuate tract of the dominant hemisphere that indicates an improvement in the myelination of Broca's and Wernicke's areas, as well as both arcuate tracts, which are responsible for the development of cognitive functions. **Conclusions.** The conducted study allows us to state that the neuroprotective agent Cognitium should be prescribed to children aged 2 years and older in order to improve cognitive and language development in combination with other medical and corrective measures for at least 60 days.

Keywords: neurodevelopmental disorders; autism spectrum disorders; cognitive functions; neuroprotective therapy; magnetic resonance tractography; Cognitium

УДК 616.711.9-001.5-072

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.4.2022.955>

Андреева Т.О.¹, Чеботарьова Г.М.², Стоянов О.М.³, Васьнянов Р.С.³, Калашніков В.І.⁴,
Стоянов А.О.³

¹Чорноморський національний університет ім. П. Могили, м. Миколаїв, Україна

²Діагностичний центр ТОВ «Ветеринарний центр «Фаворит», м. Одеса, Україна

³Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

⁴Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Набутий стеноз спинномозкового каналу. Порівняльне дослідження людей та собак

Резюме. Набутий стеноз спинномозкового каналу (ССК), або цервікальний стеноз, — прогресуючий патологічний стан, який розвивається переважно на тлі дегенеративних змін або травми хребта. Дегенерація більшою мірою пов'язана з природним старінням опорно-рухового апарату шиї, однак є деякі питання щодо етіопатогенезу цих процесів. ССК може призвести до цілої низки патологічних станів, у першу чергу до цервікальної спондилоїтичної мієлопатії. При цьому провідним проявом є біль у ділянці шиї та верхній частині спини. Проведено клініко-морфометричний (за допомогою комп'ютерної томографії) аналіз даних 65 пацієнтів та 19 собак великих порід, вагою 20 кг і більше. Отримані дані вказують, що ССК у шийному відділі хребта виникає не тільки в похилому віці, але також відзначається в осіб та тварин молодого віку (у перерахунку на вік людини). Набутий ССК розвивається на тлі дегенеративно-дистрофічних змін в шиї ($p < 0,05$) у 87,7 % людей та у 78,9 % собак з клінічними проявами шийної мієлопатії ($p < 0,05$) з переважним стійким больовим синдромом ($3,1 \pm 0,3$ бала у людей та $2,6 \pm 0,4$ бала у тварин за візуальною аналоговою шкалою). Такого роду патологічний процес у досліджених групах розвивався переважно на рівні C_6 ($p < 0,05$). Частка змін ССК шийного відділу хребта за індексом стенозу Павлова — Торга у собак великих порід становила 78,9 % і вірогідно збігалася з клінічними проявами ($p < 0,05$). Аналогічні клініко-морфометричні показники отримані у людей (87,7 %, $p < 0,05$).

Ключові слова: дегенерація шийного відділу хребта; стеноз спинномозкового каналу; цервікалії; собаки; комп'ютерна томографія

Вступ

Набутий стеноз спинномозкового каналу (ССК) — найбільш поширений прогресуючий хронічний патологічний стан, який характерний для дегенеративних змін у хребті. З віком частота зустрічальності ССК зростає [1–4]. На шийному рівні немієлопатична компресія спинного мозку реєструється у чверті здорового населення [5].

Вимагають уточнення можливі предиктори прогресування ССК з подальшим розвитком неврологічного дефіциту [5]. При цьому клінічно шийна мієлопатія є

яскравим проявом ССК, особливо на тлі дегенеративних пошкоджень хребта [5], а провідною клінічною ознакою виявляється больовий синдром, що супроводжує ССК в усіх періодах його розвитку та прогресування. Частота хронічних цервікалії неухильно зростає [6], і вони є четвертою за частотою причиною непрацездатності [6, 7]. Незважаючи на відмінності будови опорно-рухового апарату людей та тварин [7], у останніх також реєструється больовий синдром у ділянці шийного відділу хребта (ШВХ), що потребує подальшого вивчення.

Таблиця 1. Органічні зміни при дегенеративно-дистрофічному процесі ШВХ у людей (n = 65)

К-сть пацієнтів	Грижі/протрузії	Деформ. спондилоартроз	Деформ. спондилолітез	Стеноз спинномозкового каналу	Звуження міжхребцевих отворів	Гіпертрофія задньої поздовжньої і жовтої зв'язок
Абс.	36/29	51	30	49	47	42
Відсоток	55,4/44,6	78,5	46,2	75,4	72,3	64,6

На сьогодні є небагато інформації про виникнення клінічної симптоматики при ССК в осіб молодого віку. Аналогічно необхідно вивчати відповідний віковий діапазон у тварин за допомогою методів порівняння віку людей та тварин [8, 9].

Стенозованим вважається цервікальний хребетний канал у дорослого з передньозаднім розміром, за різними даними, менше ніж 14–12 мм [10]. Завдяки розвитку методів нейровізуалізації з'явилися ефективні неінвазивні діагностичні критерії щодо діагностики ССК у живої людини [10]. При цьому було виявлено, що анатомічні показники ССК можуть не збігатися з клінічними його проявами у людини. Ці обставини змушують акцентувати увагу на морфометричних та клінічних проявах ССК у тварин [11], у яких зустрічаються дегенеративно-дистрофічні зміни у шийному відділі хребта з проявами болю та іншими симптомами шийної мієлопатії [11, 12].

Таким чином, вивчення вищеописаної патології у тварин може надати новітню інформацію про патофізіологічні механізми розвитку ССК, морфологічні зміни у ШВХ, виявити додаткові фактори ризику такого захворювання. А тварини можуть служити більш-менш адекватною моделлю його перебігу.

Мета роботи: клініко-морфометричний порівняльний аналіз набутого ССК у людей та собак.

Матеріали та методи

Обстежено 65 пацієнтів віком від 20 до 65 років та 19 собак масою більше ніж 20 кг і віком від 1 до 14 років. Для діагностики ССК долучали комп'ютерну томографію (КТ) ШВХ. При вимірюванні розмірів хребетного каналу зі значенням 12 мм та нижче підтверджувався ССК, крім цього, застосовувався індекс Павлова — Торга, який у нормі становив 1 [10]. Резервний простір вираховувався за допомогою віднімання сагітального діаметра спинного мозку від сагітального розміру хребетного каналу.

Рандомізація за віком у тварин збігалася із середнім віком людей (відповідно $43,4 \pm 6,7$ року проти $41,5 \pm 5,2$ року), тобто відбувався перерахунок віку собак на вік людини [8, 11, 12].

Вираженість болю фіксували за допомогою відповідних візуальних аналогових шкал (ВАШ) для людей або тварин [14–16].

Результати та обговорення

При зверненні пацієнти скаржилися на біль у верхній частині спини, ший різної інтенсивності та періодичності, оніміння в одній або обох руках, парестезії

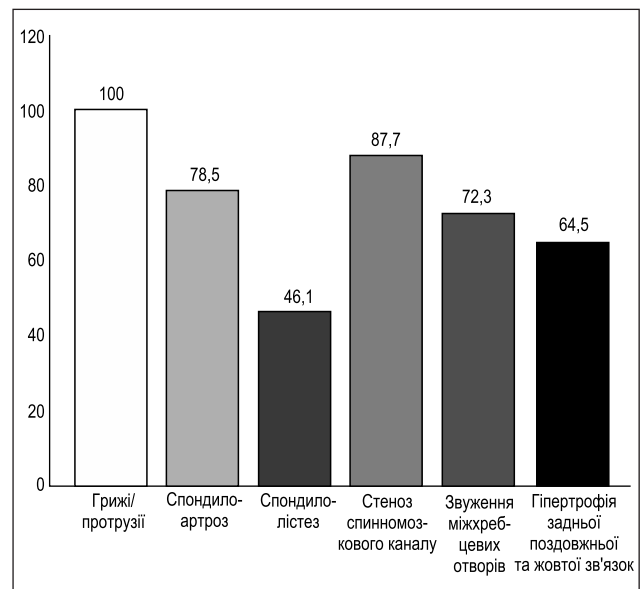


Рисунок 1. Відносна частота реєстрації дегенеративно-дистрофічних змін в шийному відділі хребта в обстежених людей

передпліччя та дистальних відділів верхніх кінцівок. У всіх обстежених на КТ діагностовано: прояви деформуючого спондилоартрозу — 51 пацієнт (78,5 %); звуження міжхребцевих отворів — 47 (72,3 %); деформуючого спондилолітезу — 30 (46,1 %); гіпертрофія поздовжньої і жовтої зв'язок — 42 (64,6 %). Вищенаведене та наявність випинання дисків дорзально або дорзотерально (100,0 %), кісткових виростів країв хребців та міжхребцевих суглобів сприяли стенотичним змінам спинномозкового каналу та міжхребцевих отворів з розвитком стійкого больового синдрому та неврологічного дефіциту (рис. 1, табл. 1).

Важливо, що у більшості пацієнтів виявлено комбінацію таких патоморфологічних дегенеративних змін кістково-хрящового апарату ший, що компресують вертебральну артерію, ганглії і корінці нервів. Окрім статичних КТ, з метою більш вірогідної діагностики кількості спондилолітезів проводили 3D стандартні постпроцесингові мультипланарні реконструкції.

За даними КТ, ССК на тлі дегенеративно-дистрофічних змін зареєстровано у 57 пацієнтів (87,7 %).

Біль був основною скаргою в усіх пацієнтів. Превалювали цервікалгії — 60 (92,3 %), біль у верхній частині спини реєструвався у 32 (49,2 %) пацієнтів, була характерна іррадіація в верхні кінцівки — 32

(49,2 %). Інтенсивність алгій за ВАШ (табл. 2) коливалася в діапазоні 1–5 балів, середній показник становив $3,1 \pm 0,4$ бала.

Окрім вищенаведених скарг виявлено: слабкість в одній (14 осіб — 21,5 %) або двох верхніх кінцівках (34 — 52,3 %), тобто в сумі 48 пацієнтів (73,8 %). Крім цього, реєструвалися: м'язові атрофії (14 — 21,5 %), зміни ходи (12 — 18,5 %), слабкість у ногах (13 — 20,0 %), фасцикулярні посмикування (2 — 3,1 %), що наведено в табл. 3.

Моторний дефіцит у вигляді парезів, переважно дистальних відділів рук, зареєстровано у 48 пацієнтів (73,8 %), у ногах пірамідна симптоматика відмічена у 32 (49,2 %) пацієнтів, дисфункція тазових резервуарів — у 7 (10,8 %), а також зустрічалися сенсорні розлади (24 — 36,9 %). Такі прояви шийної мієлопатії повільно прогресували (табл. 4). Пірамідна симптоматика була частішою і більш вираженою у чоловіків.

За даними КТ, дегенеративні зміни хребта максимальними були на рівні хребця C_6 з максимальною клінічною кореляцією (неврологічний дефіцит, больовий синдром тощо). Зважаючи на ці обставини, був проведений морфометричний аналіз цього рівня за допомогою індексу Павлова — Торґа ($< 0,8$), який раніше застосовувався для МРТ-досліджень і рентгенологічних знімків. У процесі дослідження виявили вірогідний ССК у людей на КТ-знімках.

Окрім людей обстежено 19 собак масою 20 кг або більше, власники яких вказували на наявність у тварин больового синдрому (100,0 %); зміну поведінки (100,0 %). При обстеженні виявлено порушення ходи (18 — 94,7 %); реакція на пальпацію ділянки шиї (15 — 78,9 %); габітус тварин, які відчувають біль, особливо при рухах шиєю (14 — 73,7 %), напруження тіла (12 — 63,1 %) тощо.

У попередніх наших дослідженнях виявлено, що у великих собак випинання міжхребцевих дисків ($p < 0,05$) значно більше, ніж у дрібних порід собак, а у котів його майже не буває. Було ретельно досліджено неврологічний та морфометричний стан опорного апарату шиї великих порід собак.

Кісткові вирости країв хребців та міжхребцевих суглобів виявлені майже у всіх собак (18 — 94,7 %) великих порід ($p < 0,05$) порівняно з іншими (див. наші попередні дослідження). Звуження міжхребцевих отворів, деформація та склеротичні зміни замикальних пластинок, потовщення жовтої та поздовжньої зв'язок зустрічалося у великих порід в три-чотири рази частіше порівняно із собаками масою менше ніж 20 кг ($p < 0,01$), а у котів були відсутніми. ССК виявлено у 15 (78,9 %) собак (рис. 2). Прояви стенотичних змін розцінено як важливий чинник дегенеративно-дистрофічного процесу, і, ймовірно, саме така органічна патологія зумовлює стійкий больовий синдром.

Як і у випадку людей, больовий синдром фіксували також у тварин, причому інтенсивність болю та пове-

Таблиця 2. Середні значення оцінки болю у людей за ВАШ (n = 65)

К-сть пацієнтів	Цервікалгії	Біль ШВХ	Іррадіація	ВАШ (бали)
Абс.	60	32	32	$3,1 \pm 0,3$
Відсоток	92,3	49,2	49,2	

Таблиця 3. Неврологічна симптоматика при дегенеративно-дистрофічному процесі ШВХ (n = 65)

К-сть пацієнтів	Стеноз	Слабкість у руках		Оніміння	Міалгії	М'язові атрофії	Зміна ходи	Слабкість у ногах	Фасцикуляції
		одній	обох						
Абс.	57	14	34	30	15	14	12	13	2
Відсоток	87,7	21,5	52,3	46,1	23,1	21,5	18,5	20,0	3,1

Таблиця 4. Пірамідні та сегментарні порушення при стенотичних змінах ШВХ (n = 65)

К-сть пацієнтів	Парези верхніх кінцівок	Пірамідна симптоматика	Розлади тазових резервуарів	Сенсорні розлади
Абс.	48	32	7	24
Відсоток	73,8	49,2	10,8	36,9

Таблиця 5. Середні значення оцінки болю у собак за ВАШ (> 20 кг, n = 19)

К-сть собак	Порушення ходи	Реакція на пальпацію	Габітус	Напруження тіла	Зміна поведінки	ВАШ (бали)
Абс.	18	15	14	12	19	$2,6 \pm 0,4$
Відсоток	94,7	78,9	73,7	63,1	100,0	

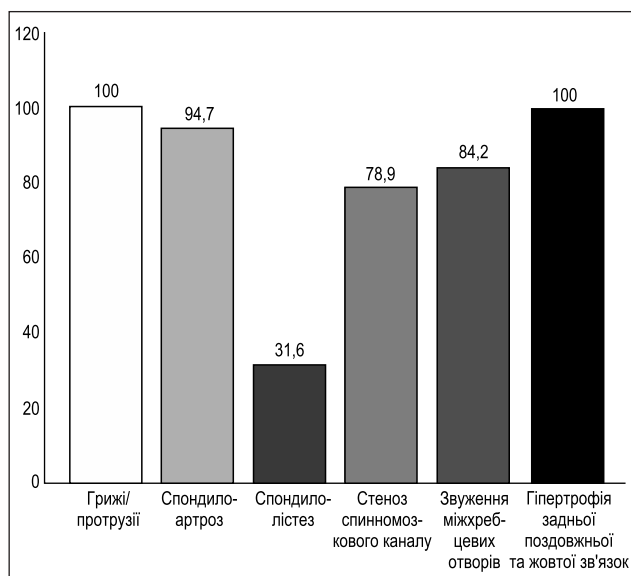


Рисунок 2. Відносна частота реєстрації дегенеративно-дистрофічних змін у шийному відділі хребта в обстежених собак

дінка, стан та габітус, згідно з п'ятибальною ВАШ для собак, відповідали стану алгій у людини.

Ущільнення замикальних пластинок, їх деформація та ознаки склеротичних змін виявлено в усіх обстежених собак великих порід.

Візуально та при об'єктивному обстеженні тварин виявлені зміни габітусу, ходи, різного виду та інтенсивності кульгання, пригнічена поведінка, больова реакція на пальпацію.

Аналіз динаміко-статичних даних у собак показав, що незручність при вставанні з положення сидячи або лежачи відзначалася у 10 (52,6 %) обстежених великих собак; зміна статолокомоторики — у 8 (42,1 %); розлади тазових резервуарів — у 3 (15,8 %). У 15 (78,9 %) виявлявся локальний больовий синдром при пальпації ШВХ, ймовірно пов'язаний із стенотичними змінами, корінцевими синдромом (рис. 5).

Ознаки ураження спинного мозку спостерігалися за наявності стенозу у 15 обстежених (78,9 %). Виявлена

(табл. 6) легка слабкість однієї (12 — 63,1 % обстежених) чи обох (3 — 15,8 %) передніх кінцівок, однієї та обох задніх кінцівок (4 собаки — 21,0 %). У низці випадків можна було почути шаркання пазурів по асфальту — 10 тварин (52,6 %).

При морфометрії ширини спинномозкового каналу у тварин та розрахунках за допомогою індексу Павлова — Торга найчастіше (78,9 %) стенотична патологія зустрічалася на вершині фізіологічного лордозу ший (C₆), аналогічно людям. При дегенеративних змінах хребта на КТ-сканах та сегментарному неврологічному дефіциті клінічно, за наявності больового синдрому, визначено, що у тварин найбільше КТ-проявів мав саме рівень C₆ (табл. 7).

За видовими показниками найбільшу частку стенотичних змін спинномозкового каналу ШВХ за індексом стенозу Павлова — Торга виявлено у собак великих порід (78,9 %), що абсолютно збігалось з клінічною картиною.

Чим більша маса тварини, тим пропорційно більший вентро-дорзальний розмір хребця порівняно із сагітальним діаметром спинномозкового каналу.

Хоча спосіб життя тварин відрізняється від способу життя людини і вони мають анатомічні та фізіологічні відмінності, також вони мають схожість патофізіологічних процесів. Таким чином, у нашому дослідженні було відзначено, що на больовий синдром впливають дегенеративні, стенотичні зміни, які мають місце в ШВХ. Усі ці чинники взаємодіють між собою, впливають на структурні, ішемічні, клінічні та інші прояви, прискорюють старіння. Стенотичні, органічні, патофізіологічні та патоморфологічні зміни ШВХ обумовлюють дорсалгії, неврологічні симптоми погіршують якість життя людей. Якщо вважати, що дегенеративно-дистрофічний процес ШВХ може бути предиктором передчасного старіння людей молодого та середнього віку, то винчнення нових етіологічних, патогенетичних механізмів та використання собак великих порід як моделей можуть стати найбільш актуальними з огляду на те, що вік собаки і вік людини піддається перерахунку, а це значить, що фізіологічні процеси у собак проходять у рази скоріше. При такому моделюванні ре-

Таблиця 6. Клінічні неврологічні ознаки ураження спинного мозку у групах тварин (> 20 кг, n = 19)

К-сть собак	Стеноз	Слабкість кінцівок				Шаркання	Проблеми із вставанням	Зміна статолокомоторики	Розлади тазових резервуарів
		передніх		задніх					
		однієї	обох	однієї	обох				
Абс.	15	12	3	2	2	10	10	8	3
Відсоток	78,9	63,1	15,8	10,5	10,5	52,6	52,6	42,1	15,8

Таблиця 7. Середні морфометричні дані ШВХ в обстежених тварин (> 20 кг, n = 19)

Показник	Середній (Sag) на рівні C ₆	Діаметр (Sag) спинномозкового каналу на рівні C ₆	К-сть стенозів за індексом Павлова — Торга (< 0,8)
Значення показника	12,9 ± 1,3	8,5 ± 0,7	15

зультати нових способів та методів лікування людей, з великою ймовірністю, можуть бути дуже перспективними та корисними для вивчення етіології та патофізіологічних механізмів болю, що, без сумніву, покращить життя людей.

Висновки

За результатами порівняльного аналізу морфометричних даних опорно-рухового апарату ШВХ виявлено таке.

Дегенеративно-дистрофічні зміни реєструвалися у людей вже у молодому і середньому віці, а також в аналогічному віковому діапазоні у домашніх тварин.

Набутий ССК супроводжує дегенеративно-дистрофічні зміни в ший як у людей ($p < 0,05$), так і у собак великих порід ($p < 0,05$).

При цьому розвиваються клінічні прояви шийної мієлопатії ($p < 0,05$) з переважним стійким больовим синдромом в обстежених людей ($p < 0,05$) та тварин ($p < 0,05$).

Максимально часто стенотичні зміни реєструвалися ($p < 0,05$) на рівні тіла хребця C_6 у людей та собак великих порід.

За морфометричними показниками — індексом стенозу Павлова — Торга вони вірогідно збігалися з клінічними проявами: 87,7 % ($p < 0,05$) у людей та 78,9 % ($p < 0,05$) у собак великих порід.

Виявлено, що для моделювання дегенеративно-дистрофічних змін в ШВХ треба залучати собак великих порід масою більше 20 кг. При цьому можна значно скоротити час експериментального дослідження та витрати на нього коштів, а також адекватно екстраполювати отримані дані на людей.

Упровадження методів КТ-дослідження, у тому числі морфометричних індексів, у ветеринарну практику ефективне, також економічно вигідне та має максимальний гуманний підхід.

Подальші дослідження на моделі ССК на тлі дегенеративно-дистрофічних процесів у собак великих порід дозволять прогнозувати перебіг та прогресування пошкодження ШВХ, адже фізіологічні та патофізіологічні процеси у собак у середньому в 7 раз швидші, ніж у людей.

Наші попередні дослідження вказують, що ступінь вираженості процесу, клініка та морфометричні дані ШВХ тварин залежать від виду, породи, маси, віку, а спільним фактором розвитку дегенеративно-дистрофічних змін у людей та деяких груп тварин може бути старіння організму в цілому і хребта зокрема.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Liev A.A. *Vertebronevrologiya: stanovlenie, problemy, perspektivy. Mizhnarodniy nevrologichniy zhurnal*. 2009. 25 (3). 12-18 [In Russian].

2. Kozelkin A.A., Kozelkina S.A. *Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya vertebrogennyih bolevyih sindromov. Mizhnarodniy nevrologichniy zhurnal*. 2006. 1 (5). 67-72.

3. Meyer F., Börm W., Thomé C. *Degenerative cervical spinal stenosis: current strategies in diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int*. 2008. 105(20). 366-372. doi: 10.3238/arztebl.2008.0366.

4. Lee M.J., Cassinelli E.H., Riew K.D. *Prevalence of cervical spine stenosis. Anatomic study in cadavers. J. Bone Joint Surg. Am*. 2007 Feb. 89(2). 376-80. doi: 10.2106/JBJS.F.00437. PMID: 17272453.

5. Nouri A., Tessitore E., Molliqaj G., Meling T., Schaller K., Nakashima H., Yukawa Y. et al. *Global Spine J*. 2022 Feb. 12(1 suppl.). 39S-54S. doi: 10.1177/21925682211036071. PMID: 35174726.

6. Hurwitz E.L., Randhawa K., Yu H., Cote P., Haldeman S. *The global spine care initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. Eur. Spine J*. 2018. 27(Suppl. 6). 796-801.

7. Hautier L., Weisbecker V., Sánchez-Villagra M.R. et al. *Skeletal development in sloths and the evolution of mammalian vertebral patterning. Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2010. 107 (44). 18903-18908. doi: 10.1073/pnas.1010335107.

8. Yates K. *The Math of Life and Death: 7 Mathematical Principles That Shape Our Lives Paperback*. Scribner, April 27, 2021. 288 p.

9. Ulbrich E.J., Schraner C., Boesch C., Hodler J., Busato A., Anderson S.E., Eigenheer S., Zimmermann H., Sturzenegger M. *Normative MR. Cervical Spinal Canal Dimensions. Radiology*. 2014. 271. 1. 172-182. <https://doi.org/10.1148/radiol.13120370>.

10. Pavlov H., Torg J.S., Robie B., Jahre C. *Cervical spinal stenosis. Determination with vertebral body ratio method. Radiology*. 1987. 164. 771-5. Cited by: Tierney R.T., Maldjian C., Mattacola C.G., Straub S.J., Sitler M.R. *Cervical spine stenosis measures in normal subjects. J. Athl. Train*. 2002. 37. 190-3.

11. *Veterian Key, Fastest Veterinary Medicine Insight Engine. Chapter 53. Intervertebral Disk Disease. John H. Rossmeisl, Jr. <https://veteriankey.com/intervertebral-disk-disease>*.

12. *Veterian Key, Fastest Veterinary Medicine Insight Engine. Chapter 53. Intervertebral Disk Disease. John H. Rossmeisl, Jr. <https://veteriankey.com/intervertebral-disk-disease/#bib3>*.

13. Tjahjadi D., Onibala M.Z. *Torg ratios based on cervical lateral plain films in normal subjects. Univ. Med*. 2010. 29. 8-10.

14. Stoyanov A.N., Vastyanov R.S., Skorobreha V.Z. *Patofiziolicheskie mehanizmy neyrovegetologii boli. Uch. posobie. Odessa: Astro-print, 2015. 108 [In Russian]*.

15. Benato L., Murrell J., Knowles T.G., Rooney N.J. *Development of the Bristol Rabbit Pain Scale (BRPS): A multidimensional composite pain scale specific to rabbits (Oryctolagus cuniculus). PLoS ONE*. 2021. 16(6). e0252417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252417>.

16. Mathews K., Kronen P.W., Lascelles D., Nolan A., Robertson S., Steagall P.V., Wright B., Yamashita K. *Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document: J. Small Anim. Pract*. 2014 Jun. 55(6). E10-68. doi: 10.1111/jsap.12200.

Отримано/Received 05.07.2022

Рецензовано/Revised 22.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.08.2022 ■

T.O. Andreeva¹, G.M. Chebotaryova², O.M. Stoyanov³, R.S. Vastyanov³, V.I. Kalashnikov⁴, A.O. Stoyanov³

¹Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

²Diagnostic Center of Veterinary Center "Favorite", Odesa, Ukraine

³Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

⁴Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Acquired stenosis of the spinal canal. A comparative study of humans and dogs

Abstract. Acquired stenosis of the spinal canal (SSC), or cervical stenosis, is a progressive pathological condition that develops mainly against the background of degenerative changes or injury of the spine. Degeneration is mostly associated with natural aging of the musculoskeletal system of the neck; however, there are some questions regarding the etiopathogenesis of these processes. SSC can lead to a number of pathological conditions, primarily to cervical spondylotic myelopathy. At the same time, the leading manifestation is pain in the neck and upper back. A clinical and morphometric (with the help of computer tomography) data analysis was carried out in 65 patients and 19 large breed dogs weighing 20 kg and more. The data obtained indicate that cervical stenosis occurs not only in the elderly but is also characteristic of young individuals and animals (in terms of human age — 43.4 ± 6.7 years and 41.5 ± 5.2

years). Acquired SSC develops on the background of degenerative dystrophic changes in the neck ($p < 0.05$) in 87.7 % of people and 78.9 % of dogs with clinical manifestations of cervical myelopathy ($p < 0.05$), with predominant persistent pain syndrome (3.1 ± 0.3 points in humans and 2.6 ± 0.4 points in animals according to the Visual Analogue Scale). This type of pathological process in the studied groups most often developed on the C6 level ($p < 0.05$). The mass fraction of changes in cervical stenosis according to the Pavlov-Torg stenosis index in large breed dogs accounted for 78.9 % and significantly correlated with clinical manifestations ($p < 0.05$). Similar clinical and morphometric parameters were obtained in humans (87.7 %, $p < 0.05$).

Keywords: cervical spine degeneration; spinal canal stenosis; cervicalgia; dogs; computed tomography

Прокинься з ПК-МЕРЦ!



ПК-МЕРЦ®
АМАНТАДИНУ СУЛЬФАТ

- Рекомендований при черепно-мозкових травмах та розладах свідомості¹⁻³
- Доведена ефективність в лікуванні паркінсонізму та акінетичних станів⁴
- Єдиний в Україні амантадин в формі розчину для інфузій⁵

 **acino**

UA-PK-MZ-PUB-082022-012

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПК-Мерц. Склад: діюча речовина: амантадину сульфат; 1 флакон (500 мл) містить амантадину сульфату 200 мг. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакологічна група. Протипаркінсонічний препарат. Код АТХ N04B D01. Фармакологічні властивості. Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він має непряму властивість агоніста стрічного допамінового рецептора. Дослідження на тваринах показали, що амантадин збільшує позаклітинну концентрацію допаміну як шляхом збільшення вивільнення допаміну, так і шляхом блокування зворотного захоплення у пресинаптичних нервових кінцях. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може чинити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект охоронної дії з L-допою. Показання. Інтенсивна терапія та початкове лікування екстремного кризу при різких загостреннях симптомів паркінсонізму. Для підвищення адаптності зосереджувати увагу (вітальності) у посткоматозних станах різної етіології в лікаринних умовах. Протипоказання. Підвищена чутливість до амантадину або до будь-яких інших компонентів препарату; декомпенсована серцева недостатність (стадії NYHA IV); кардіомопатія та мовчардія; аортальна блокада II або III ступеня; брадикардія (менше 55 ударів/хв); пролонгований інтервал QT (Bazett QTc >420 мс), або з помірними U-хвилями, або з укороченим QT-сіндромом у сімейному анамнезі; тяжка шлунково-кишечна поліморфна шлунково-кишкову тахікардію; одночасне лікування будитимом або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; епілепсія та інші судові напади; тяжка ниркова недостатність; виразкова хвороба. Побічні реакції. Запаморочення, рухові порушення, порушення сну і похילה агітація, затримка сечі у пацієнтів із гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібру, «мисливський» шкід, що супроводжується набряками нижньої частини голінок і голіковосточного суглоба, ортостатична дисрегуляція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія вірусусу. За рецептом. Виробник. Мерц Фарма ГмбХ і Ко. KfA-Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. Наказ МОЗ України 05.01.2017 № 7. Р. n. № UA9031/02/01, ЗМІНИ ВНЕСЕНІ. Наказ МОЗ України 04.10.2018 № 1809.

1. Wojciech Danylo, Andrzej Dekundy, Astrid Scheschonka & Peter Riederer. J Neural Transm 2021 Feb;128(2):127-169. 2. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of traumatic brain injury and its associated cognitive and neuro-behavioural complications. J Pharmacol Pharm Res, Volume 3(1): 1-5, 2020. 3. Giacino JT et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation. Neurology. 2018 Sep 4;91(10):450-480. 4. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of Parkinson's Disease and its associated dyskinesias. J Parkinsons Dis Alzheimer Dis. 2020;7(1):75. <http://www.dtr.com.ua>.



УДК 615.825:616.831-005.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.4.2022.956>

Полівода М.В.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Нейропротективні властивості амантадину сульфату відкривають нові можливості в реабілітаційному періоді постінсультних пацієнтів

Резюме. В оптимізації функціонального відновлення і зниження вираженості інвалідизації осіб, які перенесли інсульт, важлива роль відводиться постінсультній реабілітації, яка може зменшити ступінь пошкодження мозку й покращити результат інсульту. З цією метою призначається амантадину сульфат, який за рахунок антагонізму до NMDA-рецепторів призводить до пригнічення глутаматної ексайтотоксичності. В огляді розглядаються механізми нейропротективних властивостей амантадину сульфату, результати численних клінічних рандомізованих досліджень, які демонструють ефективність і безпеку призначення препарату пацієнтам, які перенесли інсульт. Доведено, що його застосування забезпечує корекцію порушень свідомості, вігільності й когнітивних розладів унаслідок судинного пошкодження мозку. Раннє призначення амантадину сульфату після інсульту знижує тяжкість і зменшує розмір первинних і вторинних ушкоджень мозку.

Ключові слова: інсульт; реабілітаційний період; нейропротекція; амантадину сульфат

Судинні захворювання головного мозку, або цереброваскулярна патологія, є важливим чинником інвалідизації і смерті населення розвинутих країн. Поширеність інсультів у світі становить від 150 до 200 на 100 тис. населення, причому останніми роками зазначений показник має тенденцію до зростання [1, 2].

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками цереброваскулярної захворюваності й смертності від інсульту: щорічно реєструють близько 100–110 тис. інсультів [3]. За даними офіційної статистики, 30–40 % хворих на інсульт помирають протягом перших 30 днів і 50 % — протягом 1 року від початку захворювання, 20–40 % — потребують сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності), і тільки близько 10 % повертаються до повноцінного життя [3, 4].

В оптимізації функціонального відновлення і зниження вираженості інвалідизації в осіб, які перенесли

інсульт, важлива роль відводиться постінсультній реабілітації, яка може зменшити ступінь пошкодження мозку й покращити результат інсульту. З цією метою використовуються методи метаболічної корекції патобіохімічних порушень, обумовлених ішемією і реперфузією, медикаментозний захист нейронів і відновлення функцій ураженої тканини мозку.

Серед усіх препаратів, що зменшують частоту і тяжкість постінсультних проявів, все більшу увагу привертає амантадин [5], який протягом багатьох років з успіхом застосовувався для лікування паркінсонізму, що обумовлено його здатністю покращувати дофамінергічну передачу в центральній нервовій системі (ЦНС) за рахунок стимуляції продукції дофаміну й пригнічення його зворотного захоплення.

Нейропротективні можливості амантадину пов'язують з його антагонізмом до NMDA-рецепторів,

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Полівода М.В., к.м.н., завідувачка відділенням вікових захворювань, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: Plyvida M., PhD, Head of the Department of age diseases, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

що призводить до пригнічення глутаматної ексайтотоксичності [5]. Також доведено, що він підтримує рівновагу між гальмівними й збудливими процесами в ЦНС, запобігає пошкодженню нейронів і зменшує ступінь порушення свідомості [6].

Слід зазначити, що амантадини існують у вигляді двох солей — сульфату й гідрохлориду. Різні солі схожі за фармакодинамічними параметрами, але різняться фармакокінетикою: амантадину сульфат забезпечує більш стабільну концентрацію препарату в плазмі і, відповідно, в головному мозку, краще переноситься і викликає менше побічних ефектів [18].

Крім того, амантадину сульфат випускається не тільки в таблетках, він також має інфузійну форму випуску, що робить саме цю сіль незамінною для призначення пацієнтам у постінсультному періоді, у тому числі при порушенні свідомості [18].

Патогенетичні ланки оксидативного стресу при інсульті й обґрунтованість призначення амантадину сульфату

У відповідь на ішемічне пошкодження мозку розвивається нейронально-гліальна деструкція, яка відбувається за законами гострого запалення і має адаптаційно-приспосувальний характер. При цьому важливу роль відіграє нейротрансмітерний дисбаланс [7]. У відповідь на судинне пошкодження підвищується активність глутаматергічних нейронів, збільшується вивільнення збудливої амінокислоти глутамату і, як наслідок, посилюється шкідлива дія на клітину. У процесі виснаження адаптаційних можливостей розвивається ацидоз, іонний дисбаланс, зростає концентрація збуджуючих амінокислот (в тому числі глутамату), утворюються вільні радикали. Окиснювальні радикали сприяють вивільненню цитокінів, а також вивільненню пресинаптичними нервовими закінченнями надлишкової кількості глутамату, який чинить цитотоксичну дію (феномен глутаматної ексайтотоксичності). Агресивні метаболіти кисню й продукти перекисного окиснення ліпідів потенціюють нейротоксичний ефект глутамату. Отже, нейрони і глія стають об'єктом впливу каскаду нейродеструктивних процесів, що викликають порушення їх структурно-функціональної цілісності [7, 11]. Ключову роль у каскаді клітинного пошкодження відіграє внутрішньоклітинне підвищення вмісту іонів кальцію і натрію.

Збудлива дія глутамату опосередковується через рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA-рецептори). Інтенсивне пошкодження клітин, що спостерігається при інсульті, призводить до набухання нейронів і їх лізису (некрозу) внаслідок масивної стимуляції NMDA-рецепторів [9]. У пошкодженні нейронів, обумовленому NMDA-рецепторами, виділяють два компоненти: швидкий натрійзалежний компонент, що приводить до негайного набряку клітини, і повільний кальційзалежний компонент, що обумовлює відстрочену деструкцію клітини. В умовах низької інтенсивності активації

NMDA-рецепторів кальційзалежний компонент переважує [10, 12].

Надмірне накопичення кальцію всередині клітини в ішемізованих нейронах за рахунок зв'язування з внутрішньоклітинним рецептором кальмодуліном викликає активацію клітинних ферментів (протеїнкіназ, ліпаз, нуклеаз), що обумовлюють утворення NO, вільних радикалів, руйнування внутрішньоклітинних білків, фосфоліпідів, нуклеїнових кислот. Комбінація цих патобіохімічних процесів призводить до загибелі нейронів шляхом як некрозу, так і апоптозу (запрограмована загибель) [8, 11].

Обґрунтуванням застосування амантадину в пацієнтів, які перенесли інсульт, є здатність препарату активно стимулювати виділення дофаміну з нейронального депо, збільшувати чутливість дофамінергічних рецепторів до нейромедіатора і навіть в умовах дефіциту дофаміну в базальних гангліях нормалізовувати в них нейрофізіологічні процеси [6, 14, 15].

Будучи блокатором NMDA-глутаматних рецепторів, амантадин перериває наростання викиду глутамату, чим пригнічує глутаматну ексайтотоксичність, що лежить в основі запуску патобіохімічних механізмів постішемічного каскаду. Порівняно з іншими молекулами, здатними блокувати NMDA-рецептори (Wang T. et al., 2014), амантадин виконує цю функцію швидше за інші [16]. У дослідженні T.A. Blanpied et al. встановлено, що ця ефективність амантадину обумовлена стабілізацією закритого стану каналу, а також інгібуванням потоків іонів кальцію і натрію через канали NMDA-рецепторів [17].

Амантадин має м'яку антихолінергічну дію, яка здійснюється за рахунок блокади вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, що забезпечує ефективність його призначення при екстрапірамідних рухових порушеннях.

У подвійному сліпому дослідженні P. König et al. (1996) порівнювалася ефективність лікування амантадином (100 мг) і біпериденом (2 мг) у пацієнтів з екстрапірамідними руховими розладами, що виникали внаслідок застосування галоперидолу [32]. Ефекти лікування були оцінені для інтенсивності екстрапірамідних рухових розладів, кількісної оцінки психотичних симптомів, оцінки побічних ефектів і настрою пацієнтів на 0, 3, 7, 14, 28-й день терапії і після припинення прийому препарату.

Усі пацієнти отримували галоперидол і левомепромазин (для транквілізації/індукції сну) і відповідний протипаркінсонічний засіб протягом 14 днів. Характеристики пацієнтів у жодній групі істотно не розрізнялися. У групі лікування амантадином 2 пацієнти вибули через недотримання режиму терапії, у групі біперидену — 5 (3 — через відсутність ефекту від лікування, 1 — унаслідок недотримання режиму терапії, 1 — через виражене збудження ЦНС). Усі результати, зареєстровані за допомогою різних інструментів оцінки, показали значне покращання щодо екстрапірамідної рухової симптоматики, яке було аналогічним для обох груп лікування.

Автори дослідження дійшли висновку, що застосування амантадину у випадках екстрапірамідних рухових розладів видається виправданим і є корисною альтернативою іншим антихолінергічним препаратам.

Завдяки тому, що амантадину сульфат є агоністом дофамінових рецепторів, а також підвищує рівень норадреналіну, його застосування може бути корисним у лікуванні втоми при розсіяному склерозі, що обумовлена низьким рівнем норадреналіну й дофаміну.

Ефективність терапії амантадином для лікування втоми, викликаной розсіяним склерозом, була продемонстрована в подвійному сліпому рандомізованому порівняльному дослідженні, проведеному L.B. Kupp et al. (1996) [33]. У ньому взяли участь 93 пацієнти, які перебували на амбулаторному лікуванні й отримували амантадин, пемолін або плацебо. Первинними кінцевими точками була оцінка ступеня стомлюваності за шкалою Fatigue Severity Scores (FSS) і модифікованою шкалою для пацієнтів з розсіяним склерозом — Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), самозвіту пацієнтів із суб'єктивною оцінкою лікування; вторинними кінцевими точками — оцінка сну, депресії і життєвого тону.

Результати дослідження показали, що в пацієнтів, які отримували амантадин, спостерігалось більш виражене зниження стомлюваності за шкалою FSS і MS-FS, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо і пемалін. Згідно із суб'єктивною оцінкою пацієнтів у кінці дослідження, амантадин перевершував плацебо і пемалін у лікуванні втоми, викликаной розсіяним склерозом: 79 % пацієнтів, які отримували амантадин, порівняно з 52 %, які отримували плацебо, і 32 %, які отримували пемолін, вважали за краще медикаментозну терапію порівняно з відсутністю лікування ($p = 0,03$).

Пізніше були вивчені інші властивості амантадину сульфату, які свідчили про нейропротективні ефекти препарату. Так, у дослідженні Nakano et al. (2019) було встановлено, що амантадин підвищує рівень глутатіону — потужного антиоксиданту, який захищає клітину від шкідливого впливу токсичних агентів і вільних радикалів [19]. У дослідженні Ossola et al. (2011) амантадин продемонстрував захисні нейропротективні властивості: зменшував активацію мікроглії, індукував експресію гліального нейротрофічного фактора в мікроглії та астроглії, тим самим сприяв виживанню й диференціюванню нейронів [22]. Крім того, було доведено, що амантадин інгібує запальну активацію мікроглії шляхом зменшення вироблення запальних цитокінів (інтерферон γ і фактор некрозу пухлини α) на 30 %, що забезпечує захист нейронів від пошкодження [20, 21].

Усі ці роботи демонструють прямі нейропротективні властивості амантадину сульфату, які в ранньому реабілітаційному періоді постінсультних пацієнтів можуть сприяти скороченню зони пенумбри й забезпечувати збереження або відновлення рухових і когнітивних функцій.

Нейропротективні властивості амантадину сульфату при лікуванні пацієнтів у ранньому реабілітаційному постінсультному періоді

Існує кілька повідомлень про потенційну ефективність амантадину в пацієнтів, які перенесли різні види інсульту. D.R. Khasanova et al. порівнювали клінічну ефективність інфузій амантадину ($n = 20$) і сульфату магнію ($n = 20$) в гострому періоді ішемічного інсульту. У пацієнтів, які отримували амантадин, спостерігалися більш виражені відновлення свідомості і регрес неврологічного дефіциту, особливо в ранньому реабілітаційному періоді лікування [25].

На 10-й день група, яка отримувала амантадин, продемонструвала значне зниження неврологічного дефіциту — на 39,1 % за шкалою NIHSS, особливо при легкому інсульті, але незалежно від віку або підтипу інсульту; відповідне зниження в контрольній групі досягло 24,4 %. Аналогічним чином через 3 місяці лікування неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS у групі амантадину знизився на 58,7 %, у той час як у контрольній групі — на 41,8 %. Показники за шкалою Ренкіна були вищими в групі, що отримувала амантадин, ніж у групі, яка використовувала стандартну терапію, ці відмінності спостерігалися і через 3 місяці терапії. Тоді як показники індексу повсякденного життя Бартел наприкінці терапії значно збільшилися в обох групах лікування, без істотних відмінностей між групами [25].

У невеликому дослідженні O. Krivonos et al. у пацієнтів з ішемічним інсультом до 90-го дня від початку захворювання на тлі терапії амантадином у дозі 200 мг/добу відзначали більш виражений регрес неврологічного дефіциту, ніж у хворих на тлі стандартної терапії [34].

У роботі Akcil et al. (2018) вивчали вплив амантадину на відновлення нейрокогнітивних функцій після субарахноїдального крововиливу протягом 6 місяців. Група з п'яти пацієнтів отримувала стандартну терапію плюс амантадин протягом 30 днів, у той час як інші сім пацієнтів використовували стандартне лікування. Результати дослідження свідчать про те, що додавання амантадину до стандартного лікування в ранній період субарахноїдального крововиливу може покращити відновлення нейрокогнітивних функцій [27].

У дослідженні A.M. Leclerc et al. [26] протягом 3,7 року оцінювались ефективність і безпека застосування амантадину й модафінілу для лікування гострого інсульту, починаючи з відділення інтенсивної терапії.

У дослідженні взяли участь 87 пацієнтів: 41 (47 %) — з ішемічним інфарктом мозку, 29 (33 %) — з геморагічним інсультом і 17 (20 %) — із субарахноїдальним крововиливом. На початку лікування, у діапазоні 1–27 днів після інсульту, 71 пацієнту (82 %) призначався амантадин, 13 (15 %) — модафініл і 3 (3 %) — два препарати. Серед усіх пацієнтів 77 % мали сонливість, 32 % — недотримувались команди, 28 % — недостатньо відкривали очі, 17 % — мали низькі показники за шкалою

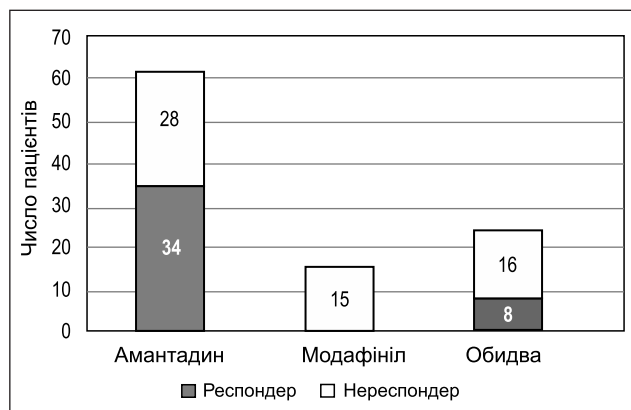


Рисунок 1. Статус респондер/нереспондер залежно від одержуваної терапії (амантадин, модафініл, обидва препарати)

коми Глазго. Найпоширеніша початкова доза становила 100 мг двічі на день як для амантадину (86 %), так і для модафінілу (54 %).

Із 79 пацієнтів, включених до оцінки ефективності, 42 (53 %) були визнані такими, які відповідають на терапію, у тому числі 34/62 (55 %), які отримували монотерапію амантадином, і 8/24 (33 %), які отримували як амантадин, так і модафініл. Жоден пацієнт, який отримував монотерапію модафінілом, не був визнаний респондером (рис. 1). Середній час від початку до відповіді на терапію становив 3 (2,5) дні.

Респондентів частіше виписували додому або на термінову реабілітацію порівняно з тими, хто не відповідав на терапію (90 % проти 62 %, $p = 0,006$). Серед пацієнтів, які вижили, 63/72 (88 %) при виписці з лікарні був призначений амантадину сульфат.

При оцінці безпеки лікування було встановлено, що найчастішим побічним ефектом при призначенні амантадину сульфату було порушення сну ($n = 12$). Прийом амантадину був припинений у 10 пацієнтів у середньому через 6 (2,18) днів після початку лікування. Рішення про припинення приймалося лікарями, причини включали тривале неспання після 8 і 9 днів лікування ($n = 2$) або побічні ефекти препарату, зокрема збудження ($n = 2$), занепокоєння ($n = 1$), делірій ($n = 1$), судоми ($n = 1$), подовження інтервалу QT без аритмії ($n = 1$). В одного пацієнта прийом модафінілу був припинений через 5 днів після початку лікування через безсоння і збудження (рис. 2).

У двох дослідженнях, які були проведені Gao et al., було доведено, що призначення амантадину сульфату може бути корисним при лікуванні наслідків цереброваскулярних подій. У ретроспективному когортному дослідженні було продемонстровано, що амантадин (100–200 мг/добу перорально) прискорює одужання в пацієнтів з персистуючим вегетативним станом після тяжкого крововиливу в мозок порівняно з аналогічною контрольною групою [28]. У другому дослідженні призначення амантадину в дозі 150–200 мг/добу перорально позитивно впливало на неврологічне відновлення в 7 пацієнтів після тяжкого церебрального крововиливу, що було оцінено за допомогою шкали відновлення після коми [29].

У пілотному відкритому дослідженні вивчався вплив амантадину (100 мг) на вербальні функції в пацієнтів з афазією після перенесеного інсульту або інших ушкоджень головного мозку з використанням усного тесту на асоціацію слів. Було доведено, що призначення амантадину значно покращувало генерацію слів [30].

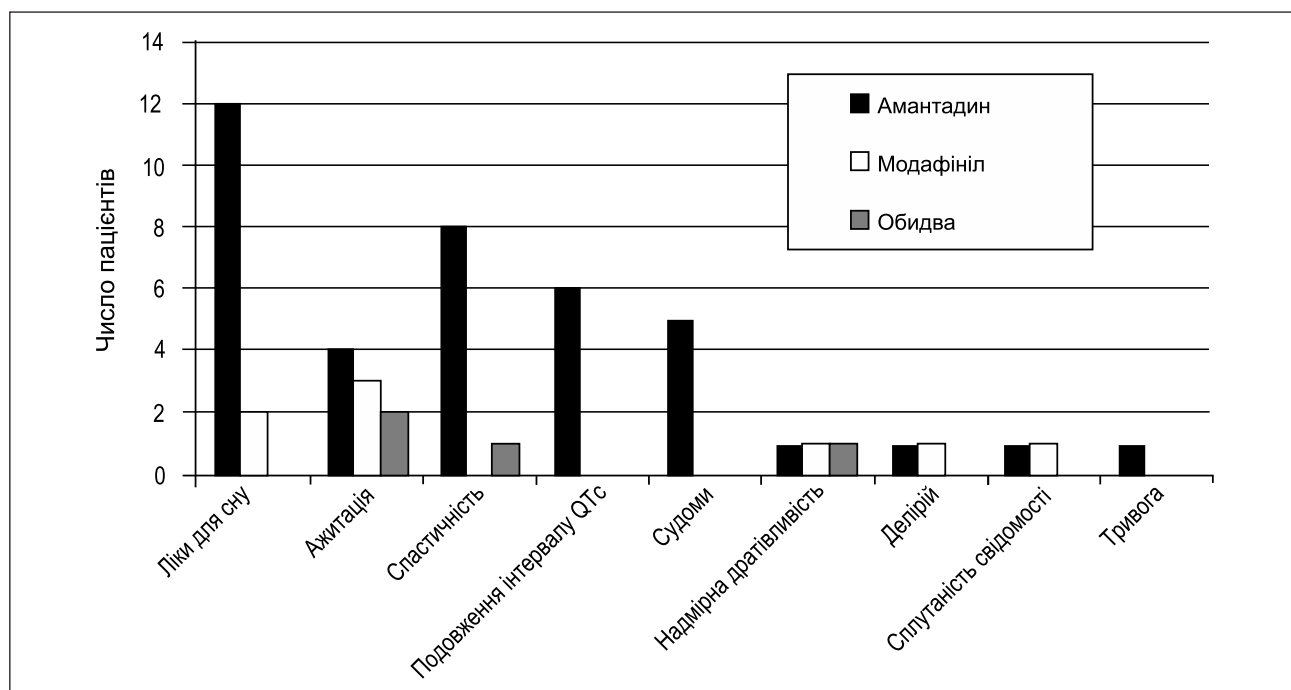


Рисунок 2. Можливі побічні дії терапії (амантадин, модафініл, обидва препарати)

Ефективність і безпека призначення амантадину при порушенні вігильності в пацієнтів із транзиторними ішемічними атаками, викликаними органічними церебральними порушеннями, травмами головного мозку, а також у післяопераційному періоді були показані в дослідженні W. Gehlen [31]. У ньому взяли участь 52 пацієнти, середній вік яких становив 73 роки. Протягом 9 днів вони отримували інфузії амантадину в дозі 200 мг 1 раз на день. У 92 % випадків лікування було визнано

ефективним, а переносимість була оцінена як «дуже добра» або «добра» в 96 % випадків.

Завдяки центральному стимулюючому ефекту інфузії амантадину сульфату протягом багатьох років призначалися для симптоматичного лікування порушень вігильності й активності. Ефективність і переносимість амантадину сульфату для лікування цих порушень вивчалися у постмаркетинговому дослідженні, проведеному J. Jorg et al. (2000) [35] за участю 316 пацієнтів на

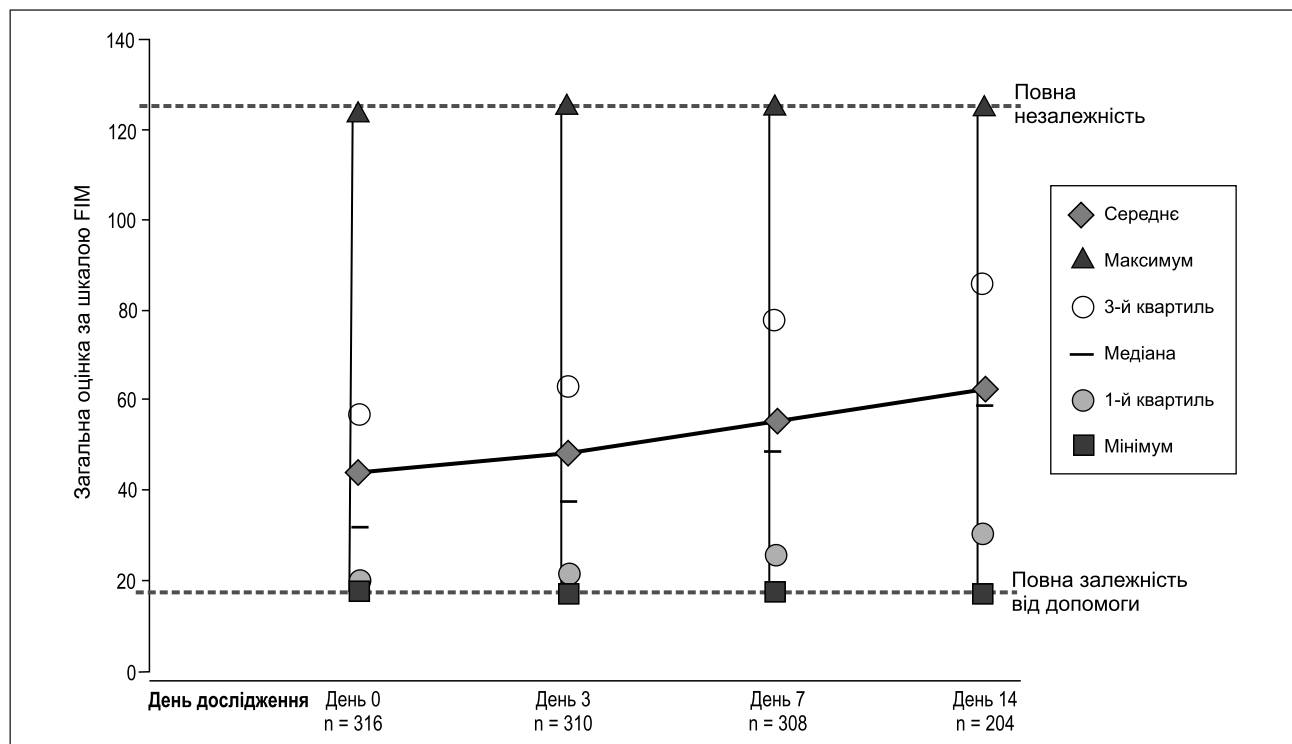


Рисунок 3. Функціональна незалежність за шкалою FIM

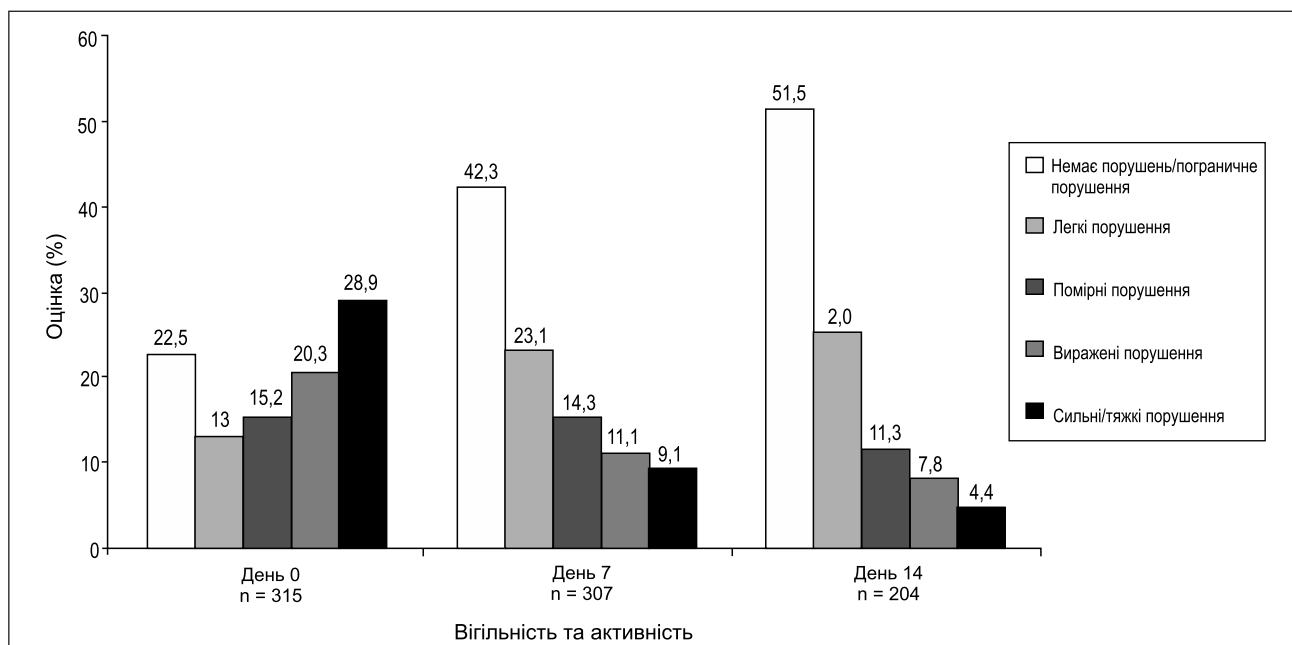


Рисунок 4. Оцінка вігильності й активності за шкалою WVAR

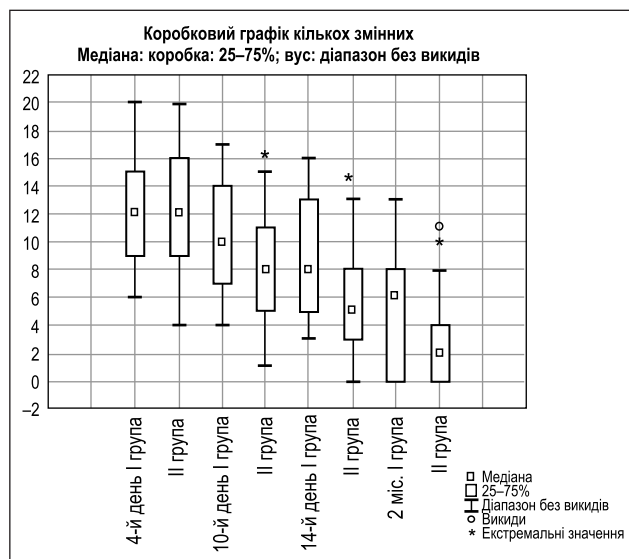


Рисунок 5. Динаміка показників шкали NIHSS при лікуванні хворих на ішемічний інсульт

Примітка: * — вірогідна різниця між показниками хворих I і II груп на відповідному візиті, $p < 0,05$.

базі 42 спеціалізованих клінік. Із усіх 316 пацієнтів 152 (48,1 %) мали інсульт, 49 (15,6 %) — мультиінфарктний синдром, 39 (12,3 %) — травматичне пошкодження мозку, 22 (7 %) — субарахноїдальний крововилив, 121 (38,3 %) — інші діагнози

Середня добова доза амантадину сульфату становила 200 мг (від 50 до 900 мг) і практично не змінювалася протягом усього періоду спостереження. Більшість пацієнтів (60,5 %) отримували лікування протягом 14 днів. У 32,6 % тривалість лікування становила від 7 до 13 днів, у 6,6 % — менше за 7 днів.

Функціональна незалежність оцінювалася за допомогою шкали FIM (міра функціональної незалежності). Покращання цього показника починалося вже на 3-й день і тривало далі — з 44,3 (день 0) до 62,7 (день 14) (рис. 3).

Вігильність і активність оцінювалися за рейтингом WVAR (Wuppertal Vigilance and Drive Disorder Rating). Після лікування амантадину сульфатом ступінь порушення зменшувалася за всіма оцінюваними параметрами — просторового сприйняття, неспання, уваги, орієнтації, пам'яті, мовлення, спілкування, настрою, активності, відповідної поведінки, емоційності, готовності до співпраці й соціальної взаємодії (рис. 4).

Для глобальної оцінки ступеня захворювання використовувалася шкала клінічного глобального враження (CGI). Після лікування амантадину сульфатом було встановлено зниження тяжкості захворювання, пов'язане з одночасним покращанням стану. Якщо до лікування 55,8 % пацієнтів мали тяжкий або вкрай тяжкий стан, то після призначення амантадину сульфату на 7-й і 14-й день терапії ці показники знизилися до 38,5 і 35,3 % відповідно. При цьому на 7-й і 14-й день збільшилася кількість хворих, які мають помір-

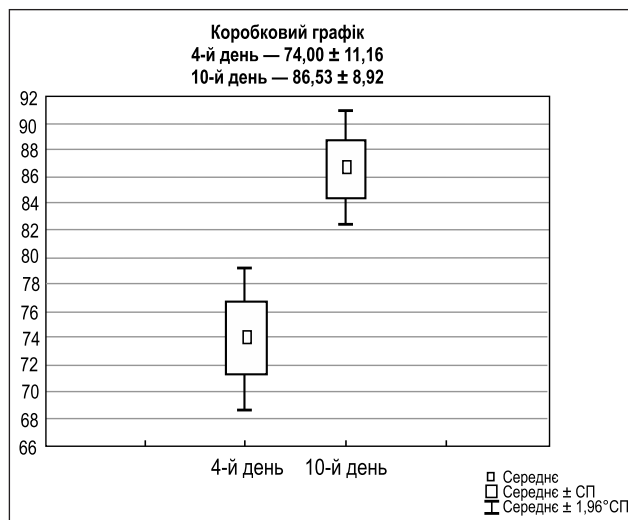


Рисунок 6. Динаміка показників BIS у хворих I групи на 4-й і 10-й день після інсульту

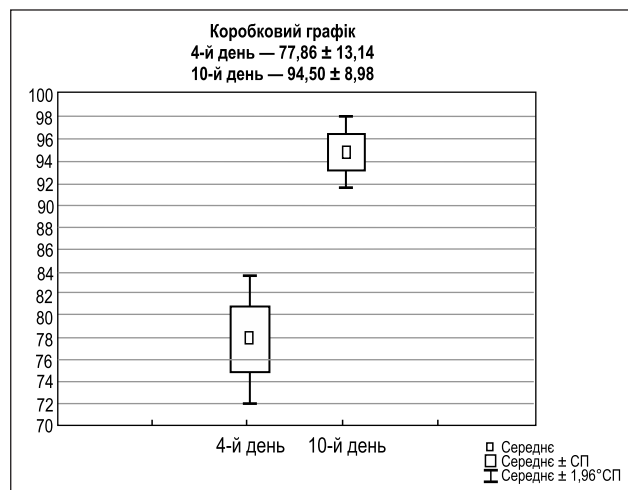


Рисунок 7. Динаміка показників BIS у хворих II групи на 4-й і 10-й день після інсульту

ний ступінь тяжкості захворювання, — з 5,2 до 16,2 і 25 % відповідно.

Отже, до кінця дослідження ефективність терапії амантадину сульфатом продемонстрована у 87,4 % пацієнтів, дуже добра переносимість — у 92,6 %, що свідчить про сприятливе співвідношення ризику/користі.

На думку авторів дослідження, підвищення вігильності й активності за допомогою амантадину сульфату і пов'язане з цим покращання функціональної незалежності пацієнтів призводять до зниження залежності від догляду, скорочення термінів госпіталізації і більш раннього початку реабілітації.

У вітчизняному дослідженні В.А. Гриб і співавт. [8] порівнювали ефективність загальноприйнятої терапії і лікувальної схеми з додатковим застосуванням амантадину сульфату у хворих у гострий період ішемічного інсульту.

У дослідження увійшло 40 хворих, серед яких було 24 чоловіки і 16 жінок (середній вік — 64

(43–78) роки), які надійшли у відділення судинної неврології через 8,5 (2–14) год після початку ішемічного інсульту. 7 хворих, які були госпіталізовані в межах терапевтичного вікна, мали протипоказання для проведення тромболітизму, зокрема високий рівень артеріального тиску і/або активованого часткового тромбопластинового часу, введення прямих антикоагулянтів упродовж останніх 48 годин, застосування непрямих антикоагулянтів, нещодавні внутрішні кровотечі. Атеротромботичний інсульт був у 13 (32,5 %) пацієнтів, 9 (22,5 %) хворих мали кардіоемболічний інсульт, 12 (30 %) — були з кількома ймовірними причинами, 6 (15 %) осіб мали, імовірно, криптогенний інсульт.

Після закінчення найгострішої фази, тобто на 4-й день після початку інсульту (гострий період), методом випадкових чисел пацієнти були рандомізовані на дві групи: 17 хворих I групи отримували загальноприйняте лікування; 23 хворим II групи поряд із загальноприйнятою терапією додатково застосовувалися 500 мл розчину (200 мг) амантадину сульфату в/в 1 раз на добу 5 днів з подальшим переходом на таблетовану форму препарату — 100 мг 2 р/д (2 місяці). Дослідження проводилось на 4, 10, 14-й день і через 2 місяці після інсульту.

Позитивна динаміка функціонального стану за шкалою NIHSS відбувалась у двох групах обстежуваних пацієнтів (рис. 5), середній бал яких на 4-й день інсульту становив $12,04 \pm 0,57$. Помітна різниця між показниками шкали в обох групах спостерігалась уже на 10-й день після початку інсульту: I група — $10,41 \pm 0,59$; II група — $7,96 \pm 0,74$ ($p = 0,052$). Через 2 місяці спостереження відзначили, що у 7 хворих, які отримували амантадину сульфат, було повне відновлення функцій, у той же час такий результат спостерігали в 4 пацієнтів I групи. У 14 пацієнтів II групи було менше за 5 балів за шкалою NIHSS, у I групі таких хворих було троє. За шкалою NIHSS функціональний стан пацієнтів, які отримували базову терапію, становив $5,53 \pm 0,69$; у II групі — $2,49 \pm 0,78$ ($p = 0,009$).

Основним критерієм ефективності лікування хворого на інсульт є швидка позитивна динаміка рівня свідомості, а в подальшому — відновлення неврологічного дефіциту. Через тиждень лікування амантадину сульфатом було помітне виражене відновлення свідомості пацієнтів і явне покращання мовлення у хворих з афазією порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Біспектральний індекс (BIS) — це параметр, що забезпечує пряме вимірювання ефекту загальної анестезії і седації, а завдяки можливості обчислювання безперервної електроенцефалографії він дозволяє контролювати рівень свідомості та його динаміку під час проведення різних лікувальних опцій. На рис. 6, 7 відзначена позитивна динаміка з вірогідними змінами показників BIS на 4-й і 10-й дні інсульту: I група — $74,00 \pm 11,16$ і $86,53 \pm 8,92$ ($p < 0,001$) відповідно, що свідчило про ефективність обох методів лікування.

Проте рівень свідомості на 10-й день після мозкової події у хворих II групи вірогідно відрізнявся від даних пацієнтів I групи: $94,58 \pm 8,92$ проти $86,53 \pm 8,92$ ($p < 0,001$). Слід нагадати, що BIS = 100 — це показник ясної свідомості. Тобто на 10-й день більшість хворих II групи перебували в стані ясної свідомості.

Автори дослідження зробили висновок, що використання амантадину сульфату в комплексі із загальноприйнятою терапією ішемічного інсульту патогенетично доцільне й показане як нейропротективна (церебропротективна) терапія. У гострий період інсульту рекомендовано введення 500 мл розчину (200 мг) амантадину сульфату в/в (упродовж 3 годин) 5 днів, після чого продовжити його застосування в таблетованій формі: 1 табл. (100 мг) двічі на день упродовж 2 місяців.

Отже, клінічна ефективність антагоніста NMDA-глутаматних рецепторів — амантадину сульфату в постінсультній реабілітації пацієнтів була підтверджена в достатній кількості хворих, які отримували даний препарат у процесі проведення контрольованих досліджень з використанням контрольних лікарських засобів або плацебо. Значне клінічне покращання при лікуванні інсульту дозволяє виділити амантадини, що мають нейропротективні властивості, як ефективний засіб для корекції порушень свідомості, вігільності й когнітивних порушень унаслідок судинного пошкодження мозку. Їх раннє призначення після інсульту забезпечує зниження тяжкості й зменшення розмірів первинних і вторинних ушкоджень мозку.

Американська асоціація неврологів, Американський конгрес реабілітаційної медицини і Національний інститут досліджень в галузі інвалідності, незалежного життя і реабілітації (2018) рекомендують дорослим пацієнтам з травматичним або судинним ушкодженням мозку й порушенням свідомості призначення амантадину в дозі 100–200 мг на добу протягом 4–16 тижнів для прискорення функціонального відновлення [36].

Висновки

— За даними офіційної статистики, 30–40 % хворих з інсультом помирають протягом перших 30 днів і 50 % — протягом 1 року від початку захворювання, 20–40 % потребують сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності), і тільки близько 10 % повертаються до повноцінного життя.

— В оптимізації функціонального відновлення і зниження вираженості інвалідизації в осіб, які перенесли інсульт, важлива роль відводиться постінсультній реабілітації, яка може зменшити ступінь пошкодження мозку і покращи результат інсульту. З цієї метою використовується амантадину сульфат, що чинить нейропротективну дію.

— Нейропротективна дія амантадину сульфату обумовлена блокадою NMDA-глутаматних рецепторів, завдяки чому він пригнічує глутаматну ексайтотоксичність, що лежить в основі запуску патобіохімічних механізмів постішемічного каскаду.

— Численні рандомізовані клінічні дослідження демонструють ефективність і безпечність застосування амантадину сульфату в пацієнтів, які перенесли інсульт. Доведено, що його застосування забезпечує корекцію порушень свідомості, вігильності й когнітивних розладів унаслідок судинного пошкодження мозку. Раннє призначення амантадину сульфату після інсульту знижує тяжкість і зменшує розмір первинних і вторинних ушкоджень мозку.

— Американська асоціація неврологів, Американський конгрес реабілітаційної медицини і Національний інститут досліджень у галузі інвалідності, незалежного життя і реабілітації (2018) рекомендують дорослим пацієнтам із судинним ушкодженням мозку і порушенням свідомості призначення амантадину в дозі 100–200 мг на добу протягом 4–16 тижнів для прискорення функціонального відновлення.

Список літератури

1. Зозуля І.С., Цимбалюк В.І., Зозуля А.І. Інсульт: стратегія і тактика надання медичної допомоги. *Український медичний часопис*. 2012. № 5(91). IX-X.
2. Корнацький В.М., Ревенько І.Л. Соціальні та медичні проблеми цереброваскулярної патології. *Укр. кардіол. журн.* 2008. 2. 12-18.
3. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА: Адаптована клінічна настанова. 2012.
4. Міщенко В. Ішемічний інсульт: сучасні стратегії лікування. *Український медичний часопис*. 2019. № 2(1). III-V.
5. Osemone N.I. *The Neurologic Complications of Ischemic Stroke*. US Pharm. 2013. Vol. 38. № 1. P. 1-5.
6. Leclerc A.M., Riker R.R., Brown C.S., May T., Nocella K., Cote J., Eldridge F., Seder D.B., Gagnon D.J. Amantadine and Modafinil as Neurostimulants Following Acute Stroke: A Retrospective Study of Intensive Care Unit Patients. *Neurocritical Care*. 2021. Vol. 34. P. 102-111.
7. Whyte J. et al. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005. Vol. 86(3). P. 453-462.
8. Гриб В.А., Тітов І.І., Чмир Г.С., Хлібейчук Г.І. Досвід застосування амантадину сульфат (ПК-Мерц) у хворих на ішемічний інсульт. *Галицький лікарський вісник*. 2016. Т. 23. № 3, ч. 1.
9. Lees K.R. Management of acute stroke. *Lancet Neurology*. 2002. Vol. 1. P. 41-50.
10. Педаченко Є.Г., Шлапак І.П., Гук А.П., Пилипенко М.М. Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги. К., 2007. 312 с.
11. Saver J.L. Time is brain — quantified. *Stroke*. 2006. Vol. 37. P. 263-266.
12. Blanpied T.A., Clarke R.J., Johnson J.W. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J. Neurosci.* 2005. 25(13). 3312-3322.
13. Saniova B., Drobny M., Lehotsky J., Sulaj M. Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate. *Cell. Vol. Neurobi.* 2006. 26(7-8). 1475-1482.
14. Meythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J. Head Trauma Rehabil.* 2002. 17(4). 300-313.
15. Steube D., Gortelmeyer R. The influence of amantadine sulfate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury. *Neurology und Rehabilitation*. 2000. 6(6). 307-312.
16. Wang T., Huang X.J., Van K.C., Went G.T., Nguyen J.T., Lyeth B.G. Amantadine improves cognitive outcome and increases neuronal survival after fluid percussion traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma*. 2014. 31(4). 370-377.
17. Blanpied T.A., Clarke R.J., Johnson J.W. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J. Neurosci.* 2005. 25(13). 3312-3322.
18. Дзяк Л.А., Зозуля О.А., Клигуненко Е.Н., Куц Е.А. Новые возможности мультимодальной фармакотерапии острого периферического инсульта. *Международный неврологический журнал*. 2015. № 5(75).
19. Nakano T., Hasegawa T., Suzuki D., Motomura E., Okada M. Amantadine combines astroglial system Xc(-) activation with glutamate/NMDA. Recept. Inhib. *Biomol.* <https://doi.org/10.3390/biom9050191>.
20. Kubera M. et al. Inhibitory effects of amantadine on the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated in vitro human blood. *Pharmacol. Rep.* 2009. PR 61. 1105-1112.
21. Kim J.H. et al. Microglia-inhibiting activity of Parkinson's disease drug amantadine. *Neurobiol. Aging*. 2012. 33. 2145-2159. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.011>.
22. Ossola B., Schendzielorz N., Chen S.H., Bird G.S., Tuominen R.K., Mannisto P.T., Hong J.S. Amantadine protects dopamine neurons by a dual action: reducing activation of microglia and inducing expression of GDNF in astroglia. *Neuropharmacology*. 2011. 61. 574-582. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.030>.
23. Zhang J., Tan H., Jiang W., Zuo Z. Amantadine alleviates postoperative cognitive dysfunction possibly by increasing glial cell line-derived neurotrophic factor in rats. *Anesthesiology*. 2014. 121. 773-785. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000352>.
24. Zhong J., Li J., Ni C., Zuo Z. Amantadine alleviates postoperative cognitive dysfunction possibly by preserving neurotrophic factor expression and dendritic arborization in the hippocampus of old rodents. *Front. Aging Neurosci.* 2020. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.605330>.
25. Khasanova D.R., Saikhunov M.V., Kitaeva E.A., Khafiz'yanova R., Islaamov R.R., Demin T.V. Amantadine sulfate (PK-Merz) in the treatment of ischemic stroke: a clinical experimental study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009. 109. 37-43.
26. Leclerc A.M., Riker R.R., Brown C.S., May T., Nocella K., Cote J., Eldridge A., Seder D.B., Gagnon D.J. Amantadine and Modafinil as Neurostimulants Following Acute Stroke: A Retrospective Study of Intensive Care Unit Patients. Article in *Neurocritical Care*. May 2020.
27. Akcil E.F., Dilmen O.K., Vehid H., Tunali Y. Can amantadine ameliorate neurocognitive functions after subarachnoid haemorrhage? A Preliminary Study. *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2018. 46. 100-107. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2018.20280>.
28. Gao Y., Zhang Y., Li Z., Ma L., Yang J. Persistent vegetative state after severe cerebral hemorrhage treated with amantadine: a retrospective controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2020. 99. e21822. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021822>.

29. Gao Y., Ma L., Liang F., Zhang Y., Yang L., Liu X., Yang J. The use of amantadine in patients with unresponsive wakefulness syndrome after severe cerebral hemorrhage. *Brain Inj.* 2020. 34. 1084-1088. <https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1780315>.
30. Barrett A.M., Eslinger P.J. Amantadine for adynamic speech: possible benefit for aphasia? *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2007. 86. 605-612. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31811473b3>.
31. Gehlen W. Vigilance Enhancement in Transitory Syndrom. *Neurologie/Psychiatrie.* 1993. 7. 5. 301-303.
32. König P., Chwatal K., Havelec L., Riedl F., Schubert H., Schultes H. Amantadine versus biperiden: a double-blind study of treatment efficacy in neuroleptic extrapyramidal movement disorders. *Neuropsychobiology.* 1996. 33(2). 80-4. doi: 10.1159/000119254.
33. Krupp L.B., Coyle P.K., Doscher C., Miller A., Cross A.H., Jandorf L., Halper J., Johnson B., Morgante L., Grimson R. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology.* 1995. 45(11). 1956-61.
34. Krivonos O.V., Amosova N.A., Smolentseva I.G. Use of the Glutamate NMDA Receptor Antagonist PK-Merz in Acute Stroke. *Neurosci Behav. Physiol.* 2010. 40(5). 529-532. <https://doi.org/10.1007/s11055-010-9292-6>.
35. Jorg J., Ringendahl H., Ischebeck W., Steube D. Amantadine sulfate infusion in the treatment of vigilance and drive disorders. *Nervenheilkunde.* 2020. 19(9). 521-528.
36. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., Whyte J., Ashman E.J., Ashwal S. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2018. 91. 450-460.

UA-PKMZ-PUB-082022-012

Отримано/Received 25.05.2022

Рецензовано/Revised 04.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 13.06.2022 ■

M.V. Polivoda

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Neuroprotective effects of amantadine sulfate open up new options in the rehabilitation period of post-stroke patients

Abstract. Post-stroke rehabilitation plays an important role in optimizing functional recovery and reducing the severity of disability in stroke survivors, it can reduce the degree of brain damage and improve the outcome of a stroke. For this purpose, amantadine sulfate is prescribed, which, due to antagonism to NMDA receptors, leads to suppression of glutamate excitotoxicity. The review examines the mechanisms of the neuroprotective properties of amantadine sulfate, the results of numerous randomized clinical trials, which de-

monstrate the effectiveness and safety of this drug in patients who have suffered a stroke. It has been proven that its use provides correction of disorders of consciousness, alertness and cognitive impairment caused by a vascular damage to the brain. Early administration of amantadine sulfate after stroke reduces the severity and size of primary and secondary brain lesions.

Keywords: stroke; rehabilitation period; neuroprotection; amantadine sulfate

UDC 616-006.484.03

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.4.2022.957>

Dipak Chaulagain, Volodymyr Smolanka, Andriy Smolanka
Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

A comprehensive review of low-grade diffuse astrocytoma: characteristics, molecular classification and surgical treatment

Abstract. Diffuse astrocytoma (DA) is a rare low-grade astrocytoma with high cellular differentiation, slow growth, and extensive infiltration of neighbouring brain areas. Despite being classified as grade II diffuse astrocytoma by the World Health Organization, these neoplasms in children are clinically and molecularly differ from those in adults. They seldom proceed to higher grade lesions and infrequently have an IDH mutation. DA is most common in young people, although it can also occur in youngsters and the elderly. They can be found everywhere in the brain, but they are most frequent in the cerebral hemispheres — the “thinking” section. The margins of a diffuse astrocytoma tend to expand into surrounding normal brain tissue, as the term indicates. Seizures and migraines are frequently the first symptoms of this tumor, as well as paralysis on one side of the body (hemiparesis). Here, we discuss the clinical, histologic, and molecular characteristics of grade II diffuse astrocytoma, stressing its diagnostic criteria, prevalence across brain sites, most prevalent molecular characteristics, how to screen for it, and the influence of surgical resection of DA on the treatment.

Keywords: astrocytoma; diffuse astrocytoma; glioma

Introduction

An uncommon low-grade astrocytoma with strong cellular differentiation, sluggish development, and widespread infiltration of surrounding brain regions, comparable to WHO grade II is called as diffuse astrocytoma (DA). The tumor usually affects young individuals and has an inherent propensity to develop to high-grade glioma. Fibrillary, gemistocytic, and protoplasmic astrocytoma are histological variations. Patients most typically appear with seizures, but depending on the location, they may also present with other neurological or cognitive problems.

Because diffuse astrocytoma is an invasive tumor, there is no apparent division from the surrounding brain, and resection alone may not be adequate to cure it. The appearance of the tissue is only marginally different from that of a normal brain, although cells seem aberrant and considerably increased in number under the microscope. Seizures,

focal neurologic deficiency (weakness or speech issues), headaches, personality changes, or vision loss are all possible symptoms. For first, conventional diagnostic imaging, magnetic resonance imaging (MRI) is preferred. More sophisticated imaging techniques may be necessary for a tumor near crucial brain areas (for example, speech or movement control).

CT and MR scans reveal the existence of this tumor, which does not generally “enhance” or “light up” when an intravenous contrast dye is administered. According to the WHO, diffuse gliomas are grouped together regardless of histological type (astrocytomas or oligodendrogliomas). The new categorization places diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours closer together than diffuse astrocytoma and pilocytic astrocytoma. Surgery is advised to get a tumor sample for confirmation of the diagnosis and to remove as much of the tumor as feasible without causing substantial

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Dipak Chaulagain, неврологічне відділення, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, 88018, Україна; e-mail: neurodipak@gmail.com, контактний тел.: +38 (050)561 90 18

For correspondence: Dipak Chaulagain, Department of Neurosurgery, Regional clinical center of neurosurgery and neurology, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, 88018, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com, phone +38 (050)561 90 18

Full list of authors information is available at the end of the article.

neurological issues. Although recent evidence shows that vigorous excision of low-grade gliomas may increase long-term survival, surgical eradication of the tumor may be difficult since it can be intermingled with normal brain tissue. If the tumor is in a vital section of the brain where removal would cause substantial neurological damage, a biopsy may be all that is required.

Incidence/epidemiology/distribution of DA

In the study of Okamoto et al. (2004) for the period 1980–1994, the incidence rate of low-grade diffuse astrocytomas was 2.28 per million people per year when adjusted to the World Standard Population, 2.59 when adjusted to the European Standard Population, and 3.69 when adjusted to the United States Standard Population. The incidence rate of oligoastrocytomas was 0.89 when corrected for the World Standard Population, 1.04 when adjusted for the European Standard Population, and 1.02 when adjusted for the United States Standard Population. The incidence rate of oligodendrogliomas was 2.45 in the World Standard Population, 2.66 in the European Standard Population, and 2.22 in the United States Standard Population [1].

According to the study of Gibson et al the incidence of astrocytoma is 0.23 per 100,000 people, with 700 new cases diagnosed each year. In the United States in 2012, an estimated 148,818 persons were diagnosed with brain and other nervous system cancer. Based on mortality figures from 2008 to 2012, the annual death rate was 4.3 per 100,000 people. The low-grade form is more common in children and young adults, whereas the high-grade type is more common in adults. Men are more likely to develop pilocytic astrocytoma, accounting for 62 % of all cases. The male-to-female ratio in diffuse astrocytoma is 1.5 : 1, while it is 1.8 : 1 in anaplastic astrocytoma. Astrocytoma is more prevalent among Caucasians [2].

Symptoms and characteristics of diffuse astrocytoma

The age at which symptoms of an illness first appear is referred to as the age of onset. The age of onset varies amongst illnesses and may be utilized by a clinician to make a diagnosis. Symptoms of various illnesses may appear in a single or many age groups. Symptoms of various diseases might appear at any moment during a person's life. Astrocytoma symptoms and indicators are caused by increasing pressure as the tumor develops and pushes against brain regions. The symptoms of astrocytoma differ based on the location of the brain affected, as well as the size and grade of the tumor.

Headaches and Seizures are the most common symptoms of diffuse astrocytoma. Additional symptoms may occur depending on the size and location of the tumor, which may interfere with various brain processes. A diffuse astrocytoma in the motor cortex (which governs bodily movement), for example, may produce gradually progressive weakness on one side of the body.

The symptoms might be general (caused by obstructive hydrocephalus) or specific (caused by involvement of several

cranial nerves): facial paresis, diplopia, hearing loss, dysphonia, and dysphagia. Ataxia is caused by the tumor spreading to the cerebellar peduncles. Motor weakness is determined by the participation of lengthy tracts. Pathological laughing and anxiety, in particular, were documented before the development of other more prevalent clinical indications in diffuse pontine glioma [3].

Seizures are the most common sign to cause concerns. There have been studies that show the existence of seizures at the debut in up to 80 % of patients, with around 50 % presenting with uncontrolled seizures at the time of surgery. The following factors contribute to a lower response to antiepileptic drugs: partial seizure type, temporal placement, and a longer seizure duration. The frontal lobe is the most common site for these tumors, followed by the temporal and parietal lobes. Other symptoms may occur as a result of the location. The most commonly cited symptoms include behavioral and personality abnormalities, visual difficulties, aphasia, or agnosia, although increased intracranial pressure symptoms appear later in the course of disease, associated to tumoral volumes and mass impact [4].

Astrocytoma seizures can produce twitching or jerky movements in the face, arm, or leg. A seizure in an astrocytoma patient is sometimes described as an incident in which the patient seems distant or gazing. In rare cases, astrocytomas that penetrate the spinal cord might induce weakness and paralysis due to nerve function where the tumor is placed (such as bowel or bladder problems). Astrocytoma patients frequently experience fatigue and sadness.

Histopathology and molecular features of diffuse astrocytoma

According to Zhang and William (2020) the nuclei of diffuse astrocytomas are elongated and have a darker staining (hyperchromaticism). Astrocytic tumors have eosinophilic cytoplasm (pink) and high levels of glial fibrillary acidic protein. Cysts can form a microcystic pattern, with a scattering of small cysts [5].

Sukheeja et al. (2015) made a study in order to evaluate the squash smear technique's utility in diagnosis of astrocytomas, we compared it with histopathology [6]. Furthermore, to investigate the relationship between various grades and their MIB-1 labelling index. 45 instances of radiologically suspected astrocytomas were sent for intraoperative cytology and histology. The ability of two approaches to diagnose and grade the tumor was compared. MIB-1 LI were also done on biopsy tissue. The immunological and histopathological grades were compared. The squash smear method properly identified 44 (97.7 %) of 45 cases. There were also substantial variations in MIB-1 LI levels between high-grade and low-grade astrocytomas. With rising grades, the MIB-1 LI increased in a gradual manner. MIB-1 LI was 0.05 % in grade I astrocytoma. It ranged from 0.8 to 2.6 % in grade II astrocytoma, except in one instance where it was 3.2 % who came with a recurring tumor. In grade IV, it was 10–20 %. Intraoperative cytology is a reasonably accurate and effective tool in intraoperative consulting. MIB-1 LI can also be used as an adjunct for grading, particularly in tiny biopsies.

Wesselling, Kros and Jeuken (2011) say that the gold standard for glioma categorization is histological diagnosis [7]. An accurate microscopic diagnosis provides essential prognostic information and serves as the foundation for subsequent patient therapy. Even with today's standard of care (surgery, radiation, and chemotherapy), the majority of glioblastoma patients die within 1–2 years after diagnosis. Patients with a WHO grade II glioma, on the other hand, may live for more than ten years, although such tumors usually advance to a high-grade malignant lesion. Distant metastases of diffuse gliomas are quite uncommon. Despite this, diffuse gliomas are regarded one of the most lethal malignancies due to their locally aggressive behaviour and inability to be treated by existing therapy.

There is strong evidence that the combination of IDH1/2, TP53, and ATRX mutations is a critical molecular marker for adult astrocytomas. Given the improved prognosis conferred by this genotype, at least among histologically diagnosed AAs, the molecular categorization will have a considerable influence on clinical practise as well as clinical trial design. It will enable the classification of morphologically confusing tumors into a single molecularly defined group. It has been proposed that oligoastrocytoma should no longer be recognised as a distinct entity because their genotypes are virtually invariably those of astrocytomas or oligodendrogliomas, and their outcomes are comparable to their genotypic counterparts.

Although the histology and molecular information may not always match, clinicians are often left to interpret the results. A sequence-verified Anaplastic Astrocytoma (AA) with a wild-type IDH should be treated as a glioblastoma multiforme (GBM). The histological diagnosis of a GBM with concurrent IDH1/TP53/ATRX mutations should still be treated as a GBM (the majority, if not all, primary GBMs with IDH1/2 mutations have simultaneous TP53 mutations). Molecular information can be used in order to make a clinical decision or histology/grade can be considered part of an integrated diagnosis. Astrocytomas should be considered in any future clinical trials. It may be possible to assess whether WHO grading is a prognostic factor independent of molecular classes.

A number of markers currently used to classify diseases need to be refined. The possibility of reclassifying IDH-wt glioma into biologically or prognostically relevant subgroups will depend on the development of additional, robust markers, whether morphological or molecular, that should predict the patient's outcome. An understanding of the pathogenesis of this group of tumors would be necessary to fully implement the proposed molecular classification. A larger clinical study is necessary to provide this understanding.

Individualised targeted therapy is now possible thanks to molecular classification. A glioma xenograft that harbors the R132H mutation has been shown to develop resistance to an inhibitor against IDH1 R132H [8]. The inhibitor reduced the production of R(D)-2-HG from tumour cells and suppressed the growth of R132H-expressing Xenografts. The inhibitor targeting IDH2 R140Q also suppressed the growth of mutation-harboring leukemia cells and inhibited the

enzyme activity of mutant IDH2 producing 2HG [9]. The new inhibitors are currently being tested in clinical trials. A vaccine targeting mutant IDH1 is also in development. A preclinical model demonstrated that the endogenously processed peptides containing the R132 epitope of IDH1 may be presented on MHC class II, inducing a specific antitumor immune response against IDH1-mutant tumors. Patients with R132H-containing gliomas developed IDH1 R132H-specific antibodies [8]. As a whole, mutant IDH-targeting therapies hold the promise of revolutionizing the treatment of astrocytic tumors, an area that has lacked successful chemotherapeutic regimens to date.

Despite certain morphologic similarities, sequencing studies of juvenile diffuse astrocytomas revealed a strong molecular divergence from their adult counterparts. As additional molecular data becomes available, it is possible to imagine a combined histologic or molecular categorization for paediatric low-grade glioma, similar to what is already being proposed for adult lower-grade gliomas. Importantly, as our understanding of the molecular changes grows, we may provide better treatment for these juvenile patients, as seen by the initiation of clinical studies employing BRAF V600E targeted medicines for paediatric low-grade glioma. The development of genome sequencing technology has ushered in a new era in neuro-oncology. Among their most successful products are IDH1, ATRX, and H3F3A.

Classification of diffuse astrocytoma according to molecular

In 2016, the WHO classification of CNS tumors combined genotypic and clinical factors to develop a new nomenclature of diffuse gliomas based on the presence or absence of isocitrate dehydrogenase mutations. This resulted in more homogeneous and tightly defined categories with improved prognostic information accuracy, which played an important role in patient treatment. Astrocytomas are now histologically and genetically different, having IDH-mutant, ATRX-mutant, 1p/19q-intact profiles, whereas oligodendroglial tumors have IDH-mutant, ATRX-wildtype, and 1p/19q-codeleted profiles. Glioblastoma is now defined as primary or secondary based on IDH mutations, regardless of clinical history.

IDH1/2-mutant diffuse astrocytoma vs IDH-wildtype diffuse astrocytoma

Astrocytoma, IDH-mutant tumors, are WHO CNS grade II, III, or IV adult brain cancers. They are diffuse infiltrating astrocytic tumors with no discernible boundary between the tumor and normal brain tissue, despite imaging appearances to the contrary. Adult-type IDH-mutant astrocytomas are frequently identified in young adults, with a median age of 36 years for grades II and III (combined) and 38 years for grade IV. This is significantly younger than the median age of glioblastoma IDH-wildtype tumors (50–60 years). Men of all ages and tumor grades had a significantly greater incidence (M : F 1.5). Tumors with normal IDH genes, known as “IDH-wildtype” or “IDH negative”, are significantly more aggressive. IDH-wildtype low-grade gliomas have a comparable prognosis to main GBM.

In individuals with glioblastoma, anaplastic astrocytoma, and anaplastic oligoastrocytoma, but not anaplastic oligodendroglioma, IDH1/2 mutations were related with a younger age. For low-grade diffuse gliomas, oligoastrocytomas⁵, and oligodendrogliomas, the age of patients with and without IDH1/2 mutations appeared to be similar. In patients with low-grade diffuse gliomas, IDH1/2 mutations were substantially linked with older age (42.1 versus 35.8 years; P 0.0017). Low-grade diffuse gliomas lacking IDH1 mutations are more common in younger people.

Hasselbatt et al. (2018) say that diffuse astrocytomas are a kind of brain tumor that primarily affects young individuals [9]. According to WHO criteria, the majority of adult diffuse astrocytomas include IDH1 (R132) or IDH2 (R172) hotspot mutations, resulting in an integrated diagnosis of “diffuse astrocytoma, IDH-mutant”. Diffuse astrocytic tumors can be identified as “diffuse astrocytoma, IDH-wildtype” in the absence of IDH1/IDH2 mutations, although clinical and molecular aspects remain unknown, and the existence of diffuse astrocytoma, IDH-wildtype has been called into question. In a previous study of 160 IDH-wildtype diffuse astrocytic tumors (grades II and III) in adults, molecular analyses resolved the vast majority of cases into other tumor entities, with 78 percent of tumors exhibiting clinical features as well as genetic alterations and/or epigenetic profiles typical of glioblastoma. Because the most of these tumors were anaplastic astrocytomas and neuroimaging was not used, one may argue that sampling bias and intra-tumoral heterogeneity had a role in this series’ misdiagnosis of glioblastoma, IDH-wildtype as “astrocytoma, IDH-wildtype”. We sought to investigate the clinical, histopathological, and molecular characteristics of IDH-wildtype diffuse astrocytoma from a series of 215 consecutive diffuse astrocytomas (grade II WHO) of adult patients, which were carefully characterized using IDH1 (R132) immunohistochemistry, followed by IDH1/IDH2 sequencing, and neuroimaging review.

In the study of Makino et al. (2022) the features of IDH-wildtype lower-grade astrocytoma remain unknown. According to the third cIMPACTNOW update, IDH-wildtype astrocytomas with any of the following characteristics have a poor prognosis: chromosome 7 gain and 10 loss (+ 7/10), EGFR amplification, and/or TERT promoter (TERTp) mutation [10]. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) is a low-cost method for detecting copy number changes. The goal of this work was to find an accurate, low-cost approach for predicting the prognosis of IDH-wildtype astrocytoma. Sanger sequencing, MLPA, and quantitative methylation-specific PCR were done on 42 IDH-wildtype lower-grade astrocytomas surgically treated at Kyoto University Hospital, and overall survival for 40 patients who received initial surgery was examined. Twenty-one of the 42 IDH-wildtype astrocytomas were graded 4 using cIMPACT-NOW version 3 criteria, and all contained either a TERTp mutation or EGFR amplification. The predictive importance of cIMPACT-NOW criteria was validated by Kaplan-Meier analysis, and World Health Organization grade was likewise prognostic. The Cox regression hazard model found PTEN loss (risk ratio, 9.75; p 0.001) and PDGFRA amplification (risk ratio, 13.9; p = 0.002) as

independent important prognostic markers. Sanger sequencing and MLPA might be used to complete the categorization indicated by cIMPACT-NOW version 3. PTEN and PDGFRA were shown to be important prognostic variables for IDH-wildtype lower-grade astrocytoma.

According to Mirchia and Richardson (2020) IDH-wildtype lower-grade astrocytomas, like their IDH-mutant counterparts, include tumours with a WHO histologic grade II or III, but they have much shorter progression-free and overall survival periods following initial diagnosis and surgery [11]. Randomly chosen IDH-wildtype grade II–III astrocytomas have statistically identical prognoses to IDH-wildtype glioblastoma, and many tumors formerly identified as IDH-wildtype lower-grade astrocytomas can now be classified into other diagnostic categories. Lower-grade IDH-wildtype astrocytomas frequently have specific molecular alterations characteristic of IDH-wildtype glioblastoma, such as EGFR amplification, combined gain of chromosome 7 with loss of chromosome 10 (7+/10), and TERTp mutation, and tumors with these three factors have similar clinical outcomes to IDH-wildtype glioblastoma, whereas lower-grade tumors without these characteristic alterations have significantly better clinical outcomes.

The 2016 WHO categorization of CNS cancers remains “provisional”, and IDH1/2-wildtype gliomas have remained a diverse group of tumors that require more research for classification. Although less is known about IDH-wildtype lower grade gliomas than regarding IDH-mutant gliomas, the molecular and pathological features of IDH-wildtype lower grade gliomas are being identified. According to the study of Cho, Yang and Yoo (2021) lower grade gliomas with IDH1/2-wildtype do not always have a dismal prognosis [12]. Epidermal growth factor receptor (EGFR) amplification, telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutation, chromosome 7 gain, and chromosomal 10q loss have all been linked to the prognosis of these cancers. As more information regarding the molecular kinds of IDH1/2-wildtype tumors with poor prognosis becomes available, cIMPACT-NOW has proposed diagnostic criteria to define them as “diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular characteristics of glioblastoma, WHO grade IV”. Their findings indicate the need for a new genetic categorization of IDH1/2-wildtype gliomas, particularly anaplastic astrocytomas, and imply that these tumors may be more common than previously thought, depending on the community.

Radiological features of diffuse astrocytoma

The study of Villanueva-Meyer et al. (2017) aimed to determine the MRI parameters related with IDH mutational status and if MRI combined with IDH mutational status may better predict clinical outcomes of grade II DGs [13]. Pre-operative MRIs were reviewed for qualitative tumor features such as location, size, cortical involvement, margin sharpness, cystic component, mineralization or bleeding, and contrast enhancement. Diffusion and perfusion measures were also evaluated quantitatively. The connection between MRI characteristics and IDH mutational status was assessed using logistic regression and ROC analysis. The Kaplan-

Meier and Cox proportional hazards models were used to investigate the relationship between IDH mutational status, 1p19q codeletion, MRI characteristics, resection extent, and clinical outcomes. 78 grade II DGs were IDH-mutant, while 22 were IDH-wildtype. IDH-wildtype tumors had a higher age, multifocality, brainstem involvement, a lack of cystic alteration, and a reduced apparent diffusion coefficient (ADC). According to multivariable regression, age above 45 years old, as well as low minimum ADC (ADCmin), mean ADC, and maximum ADC values, were all independently linked with IDH mutational status. An ADCmin threshold of 0.9 103/s or below showed the highest sensitivity and specificity (91 % and 76 %, respectively) in identifying IDH-wildtype grade II DGs. The combination of low ADCmin and IDH-wildtype status resulted in poorer results than IDH-wildtype status alone. Grade II IDH-wildtype DGs had a lower ADC and poor clinical outcomes. It may be possible to predict more accurate clinical outcomes for patients with grade II DG by combining IDH mutational status and ADC.

According to Bulakbasi and Paksoy (2019) adult diffusely infiltrating low-grade gliomas (LGGs) are slow-growing gliomas with modestly enhanced cellularity that lack mitosis, necrosis, and microvascular proliferation [14]. When compared to a simple debulking, supra-total resection of LGG considerably enhances overall survival by delaying malignant transformation, hence precise MR diagnosis is critical for treatment planning. Meta-analysis data support the use of diffusion and perfusion-weighted MR imaging, as well as MR spectroscopy, in the diagnosis of suspected LGG. When compared to high-grade glioma, LGG shows poorer cellularity (ADCmin), angiogenesis (rCBVmax), capillary permeability (Ktrans), and mitotic activity (Cho/Cr ratio). The detection of 2-hydroxyglutarate by MR spectroscopy can indicate the tumor's IDH status. The bad prognosis is supported by the initial low ADCmin, high rCBVmax, and Ktrans readings. The steady rise in intratumoral Cho/Cr ratio and rCBVmax values is strongly linked to tumor growth. Aside from MR-based technical artefacts, which are minimised by voxel-based assessment of data produced by histogram analysis, difficulties arising from the diversity and interpretation of imaging data should be tackled utilizing artificial intelligence approaches. LGG quantitative multiparametric MR imaging can either increase diagnostic accuracy or measure prognosis.

Surgical Treatment of Diffuse Astrocytoma

Surgery is generally the first line of defence against grade II astrocytomas. The goal is to get rid of as much of the tumor as feasible. The amount that can be removed will be determined by the location of the tumor in the brain. You may be advised about, or wish to inquire about, “biomarker testing” and “biobanking” at this stage. However, because these tumors are more diffuse (and hence less well-defined), total excision is frequently impossible. If the tumor cannot be removed fully, the surgeon will remove as much as feasible. This is referred to as “debulking” or “partial resection”. This is more frequent with grade II astro-

cytomas, which have less defined margins. Because these tumours are more prone to recur, surgery is frequently followed with radiation.

According to Picca, Berzero and Sanson (2018) surgery is an unavoidable step in obtaining a histological diagnosis and crucial molecular information [15]. When treating grade II gliomas, early resection should be preferable over cautious waiting. Intraoperative imaging methods, continuous electrophysiological monitoring, and awake surgery should be used to minimize surgical risks. Patients who get a gross complete resection live longer than those who have a partial resection or a biopsy. This finding is similar across research, but we currently lack randomized controlled trials in individuals with low-grade gliomas. The biological profile of the tumor may impact its resectability: IDH-mutant gliomas may be more amenable to radical resections because they are less infiltrative. Because of the benefits of prolonged resection, several writers advocate for supratotal resection (resection beyond visible tumor borders). Aside from improving patient survival, surgical resection can significantly enhance seizure management.

In the study of Choi et al. (2020) the authors looked at predictive variables for adult low-grade glioma (LGG) using the revised WHO classification from 2016. Between 2003 and 2015, the records of 153 individuals diagnosed with WHO grade II LGG were examined retrospectively [16]. According to the 2016 WHO classification, 80 patients (52.3 %) had diffuse astrocytoma, IDH-mutant; 45 (30.4 %) had oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted (ODG); and 28 (18.3 %) had diffuse astrocytoma, IDH-wildtype. GTR was done on 71 patients (46.4 %), subtotal resection on 31 (20.3 %), partial resection on 43 (28.1 %), and biopsy on 8 individuals (5.2 %). Postoperative radiation was administered to 102 patients (66.7 %). The 5- and 10-year progression-free survival (PFS) rates were 72.7 and 51.5 %, respectively, as were the 5- and 10-year overall survival (OS) rates of 82.5 and 63.5 %. GTR and IDH mutations, as well as 1p/19q codeletion, were predictive variables for PFS and OS. Patients with IDH-wildtype had a considerably shorter life expectancy. After radiation, no recurrence of ODG was detected in individuals who had GTR. Non-GTR patients usually reported recurrence following radiation (IDH-mutant: 47.6 %, IDH-wildtype: 57.9 %). Finally, molecular categorization of LGG was found to be prognostic, with IDH-wildtype individuals having a particularly dismal prognosis independent of therapy. Patients who had GTR had favourable outcomes.

According to the study of Xia, Fang, Cheng and Sun (2018) low-grade glioma surgical resection may result in dysfunction and a reduction in patients' quality of life (QOL) [17]. According to certain studies, the 5-year and 10-year survival rates of individuals who received GTR were equivalent to those who received STR or no surgery at all. As a result, GTR is not recommended as first-line therapy for low-grade gliomas. In recent years, there has been a trend toward using GTR to treat low-grade gliomas.

Karschina et al. (2021) say that in diffuse glioma, surgical resection is the standard of therapy, and more extensive tumor excision appears to be associated with a better result

[18]. Until date, language used to define the degree of resection has been inconsistently applied throughout clinical trials, making comparative analysis of cohorts across studies difficult. Based on a thorough literature assessment, the authors generated evidence-based expert recommendations on resection extent categories. There are recommendations for the categories “biopsy”, “partial resection”, “subtotal resection”, “near total resection”, “full resection”, and “supramaximal resection”. The definitions are based on the decrease of contrast- and non-contrast-enhancing tumor in glioblastoma, as well as the reduction of T2/FLAIR-hyperintense tumour in WHO grade II or III gliomas. The criteria for degree of resection include both relative decrease of tumor volume (in percentage) as a measure of surgical success and absolute residual tumor volume (in cm³) as a measure of remaining tumor burden. The suggested categories’ evidence classes span from IIB through IV.

Patel et al. (2019) found a link between more surgical resection and better overall survival in patients with IDH-mutant LGGs [19]. We found a link between surgical resection extent and overall survival in molecularly characterized IDH-mutant astrocytomas and oligodendrogliomas; however, the influence of extent of surgical resection on overall survival appears to be higher in astrocytomas. The reason for the stronger association with astrocytomas could be because oligodendrogliomas respond better to nonsurgical therapies than astrocytomas, or because oligodendrogliomas have longer survival times than astrocytomas, making it more difficult to demonstrate a survival benefit with surgery. Furthermore, the percentage of glioma resection was shown to be more significantly linked with overall survival than either pre-surgical or postsurgical glioma volume. Finally, the researchers discovered no link between surgical resection and overall survival in IDHwt LGGs.

Perioperative morbidity of microsurgical glioma excision has been documented to be very variable, currently ranging from 5 % to 20 % or more. Despite the fact that the risk factors for glioma surgery are poorly defined, the inclusion of older patients and/or those with a prominent tumor site may have raised the complication rate in some studies. However, the overall proportion of safe gross total resections has grown due to the use of sophisticated imaging and functional diagnostics before and during surgery. Recent findings indicate that pre- and intraoperative functional evaluations, neuro-navigation, and in-situ imaging methods have the potential to reduce both the risk profile of resective therapy (morbidity < 5 %) and the fraction of complete resections in the vast majority of patients [20]. The extent to which patient selection contributed to these positive results is uncertain. Intraoperative neurophysiological mapping, involving awake craniotomy with language monitoring, has been proven to enhance postoperative functional scores and optimise safe EOR in eloquently placed glioma surgery. All of these imaging and monitoring approaches, however, were insufficient to account for the neurovascular hazards of resective therapy. Symptomatic ischemia episodes are likely in 6–10 % of patients, especially if surgery is conducted near tiny perforating arteries feeding highly eloquent regions like the insula or crus cerebri [21].

Conclusions

In conclusion, this comprehensive study provides the reliable basis for clinic-pathological and surgical management of diffuse astrocytoma. Headache and seizures were the most common symptoms with most of it. Our review confirm the prognostic benefit of gross total resection on DA and the influence of extent of surgical resection on overall survival appears to be higher in diffuse astrocytomas.

References

1. Okamoto Y., Di Patre P., Burkhard C. et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathologica*. 2004. 108(1). P. 49-56.
2. Gibson M.C., Shojaei F., Susheela A. Retrieved from https://www.wikidoc.org/index.php/Astrocytoma_epidemiology_and_demographics.
3. Hargrave D.R., Mabbott D.J., Bouffet E. Pathological laughter and behavioural change in childhood pontine glioma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2005. 77(3). 267-271. DOI: 10.1007/s11060-005-9034-8.
4. Chang E.F., Potts M.B., Keles G.E. et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *Journal of Neurosurgery*. 2008. 108(2). 227-235. DOI: 10.3171/JNS/2008/108/2/0227.
5. Zhang Y.-W., Chai R.-C., Cao R. et al. Clinicopathological characteristics and survival of spinal cord astrocytomas. *Cancer Med*. 2020. 9. 6996-7006. <https://doi.org/10.1002/cam4.3364>.
6. Sukheer D., Singhvi S., Rai N.N., Midya M. A Comparative Study of Histopathology of Astrocytomas with Intraoperative Cytology with Special Reference to MIB-1 Labelling Index. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015. 9(8). EC01-EC3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12372.6281>.
7. Wesseling P., Kros J.M., Jeuken J.W.M. The pathological diagnosis of diffuse gliomas: Towards a smart synthesis of microscopic and molecular information in a multidisciplinary context. *Diagnostic Histopathology*. 2011. 17(11). 486-494. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2011.08.005>.
8. Rohle D., Popovici-Muller J., Palaskas N. et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science (New York, N.Y.)*. 2013. 340(6132). 626-630. <https://doi.org/10.1126/science.1236062>.
9. Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2016. 158(1). 51-58. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2621-3>.
10. Makino Y., Arakawa Y., Yoshioka E. et al. Prognostic stratification for IDH-wild-type lower-grade astrocytoma by Sanger sequencing and copy-number alteration analysis with MLPA. *Sci Rep*. 2021. 11. 14408. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93937-8>.
11. Mirchia K., Richardson T.E. Beyond IDH-Mutation: Emerging Molecular Diagnostic and Prognostic Features in Adult Diffuse Gliomas. *Cancers*. 2020. 12(7). 1817. <https://doi.org/10.3390/cancers12071817>.
12. Cho U., Yang S.H., Yoo C. Estimation of the occurrence rates of IDH1 and IDH2 mutations in gliomas and the reconsideration of IDH-wildtype anaplastic astrocytomas: an institutional experience. *J. Int. Med. Res*. 2021 Jun. 49(6). 3000605211019258. DOI: 10.1177/03000605211019258. PMID: 34162262; PMCID: PMC8236789.

13. Villanueva-Meyer J.E., Wood M.D., Choi B.S., Mabray M.C., Butowski N.A., Tihan T., Cha S. MRI Features and IDH Mutational Status of Grade II Diffuse Gliomas: Impact on Diagnosis and Prognosis. *American Journal of Roentgenology*. 2018. 210(3). 621–628. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18457>.
14. Bulakbaşı N., Paksoy Y. Advanced imaging in adult diffusely infiltrating low-grade gliomas. *Insights into Imaging*. 2019. 10(1). 122. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0793-8>.
15. Picca A., Berzero G., Sanson M. Current therapeutic approaches to diffuse grade II and III gliomas. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2018. 11. 1756285617752039. <https://doi.org/10.1177/1756285617752039>.
16. Choi J., Kim, S.H., Ahn, S.S. et al. Extent of resection and molecular pathologic subtype are potent prognostic factors of adult WHO grade II glioma. *Sci Rep*. 2020. 10. 2086. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59089-x>.
17. Wang F., Travins J., DeLaBarre B. et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation. *Science*. 2013. 340. 622–626.
18. Karschnia P., Vogelbaum M.A., van den Bent M. et al. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *European Journal of Cancer (Oxford, England)*. 2021. 149. 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.002>.
19. Patel S.H., Bansal A.G., Young E.B. et al. Extent of Surgical Resection in Lower-Grade Gliomas: Differential Impact Based on Molecular Subtype. *American Journal of Neuroradiology*. 2019. 40(7). 1149–1155. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6102>.
20. Xia L., Fang C., Chen G., Sun C. Relationship between the extent of resection and the survival of patients with low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2018. 18(1). 48. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3909-x>.
21. Ius T., Isola M., Budai R. et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients. *J. Neurosurg*. 2012. 42(6). 1039–1052.

Received 15.04.2022

Revised 05.05.2022

Accepted 25.05.2022 ■

Information about authors

Dipak Chaulagain, MD, PhD, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: neurodipak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6428-8371>

Volodymyr Smolanka, MD, PhD, Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: vsmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7296-8297>

Andriy Smolanka, MD, PhD, Associate Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: asmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6582-9472>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. No funding sources.

Authors' contributions. Volodymyr Smolanka, Andriy Smolanka — study supervision, Dipak Chaulagain — conception and design, first draft of manuscript; Andriy Smolanka, Dipak Chaulagain — critical revision of the first draft, all authors — revised submitted version, all authors — approval of submitted version.

Діпак Чаулагайн, Смолянко В., Смолянко А.

Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Комплексний огляд дифузної низькодиференційованої астроцитом: характеристика, молекулярна класифікація і хірургічне лікування

Резюме. Дифузна астроцитома (ДА) — це рідкісна низькодиференційована астроцитома з високою клітинною диференціацією, повільним ростом і великою інфільтрацією сусідніх ділянок мозку. Незважаючи на те, що Всесвітня організація охорони здоров'я класифікує їх як дифузні астроцитомы II ступеня, ці новоутворення в дітей клінічно і молекулярно відрізняються від таких у дорослих. Вони рідко переходять до ураження вищого ступеня і рідко мають мутацію IDH. ДА найчастіше зустрічаються в молодих людей, хоча також можуть виникнути в молодшій популяції і в людей похилого віку. Їх можна виявити всюди в мозку, але найчастіше вони зустрічаються в півкулях

головного мозку — «мисленнєвому» відділі. Краї дифузної астроцитомы мають тенденцію розширюватися в оточуючі нормальні тканини головного мозку, на що вказує термін. Судоми і мігрень часто є першими симптомами цієї пухлини, як і параліч однієї сторони тіла (геміпарез). У цій статті ми обговорюємо клінічні, гістологічні й молекулярні характеристики дифузної астроцитомы II ступеня, наголошуючи на її діагностичних критеріях, поширеності в ділянках мозку, найбільш поширених молекулярних характеристиках і способах скринінгу, а також вплив хірургічної резекції ДА на лікування.

Ключові слова: астроцитома; дифузна астроцитома; гліома

УДК 616.831-005.1-056:616.12-008.331.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.4.2022.958>

Зозуля І.С., Волосовець А.О.

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

Деякі питання артеріальної гіпертензії та інсульту

Резюме. Мозковий інсульт є однією із найбільш поширених першопричин інвалідизації та смертності населення нашої країни. Серед пацієнтів, які перенесли інсульт, повторні інфаркти мозку зустрічаються у 27–30 %, а протягом 5 років — у 50 %. Найбільш ймовірним результатом після інсульту (окрім летального) є інвалідизація, яка може досягати 80 %, з яких частка тих, хто потребує сторонньої допомоги, становить 30 %. Повне регресування симптомів може становити 11–12 %. Тому питання діагностики, клініки, лікування і особливо надання допомоги на ранніх етапах завжди є актуальними. У статті наведені патогенетичні механізми порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, більш детально висвітлена одна із головних причин інсультів — гіпертонічна хвороба. Висвітлені головні завдання, які стоять перед медичною та соціальною спільнотою щодо профілактики цереброваскулярних захворювань, надання екстреної медичної допомоги при інсультах.

Ключові слова: інсульт; патогенетичні механізми виникнення; надання допомоги; профілактика

Судинні захворювання головного мозку продовжують залишатися важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено їх великою часткою в структурі захворюваності і смертності населення та значними показниками втрати працездатності та інвалідизації. У нашій країні смертність від судинних захворювань мозку в структурі загальної смертності займає 2-ге місце. Летальність у гострий період всіх інсультів становить близько 35 % і збільшується на 12–15 % до кінця першого року. Інвалідність унаслідок інсульту займає перше місце серед усіх причин первинної інвалідності [2, 6].

Відомо, що основними причинами гострих порушень мозкового кровообігу є атеросклероз і гіпертонічна хвороба. Судинна система мозку страждає при цих захворюваннях на всіх рівнях макро- і мікроциркуляції.

Для атеросклерозу судин головного мозку характерні не тільки локальні зміни у вигляді бляшок, але й гемодинамічна перебудова артерій у зонах, що знаходяться дистальніше від атеросклеротичних стенозів і оклюзій. Мікроциркуляторне русло реагує на цей стан зниженою перфузією, розвитком фіброзу стінок і облітерацією просвіту, що призводить до дифузних або вогнищевих уражень головного мозку.

При артеріальній гіпертензії (АГ) деструктивні процеси проявляються ураженням міоцитів і еластичних структур з наступним склерозуванням їх стінок, що призводить до патологічної деформації магістральних судин голови і формуванням у них тяжких асептичних стенозів, наслідком яких є недостатність мозкового кровообігу [22].

У м'язках судин мозку при АГ відбуваються гіпертрофія м'язової оболонки, її ремоделювання, плазма- і геморагії з некрозом клітинних елементів судин, їх знекровленням, що і призводить до гіперперфузії і різних уражень мозку і в кінцевому результаті — до гіпертонічної енцефалопатії.

Часто ці два процеси поєднуються і призводять до тяжких форм церебральної патології, таких як мультиінфарктний стан мозку, лакунарні інсульти, субкортикальна атеросклеротична енцефалопатія з виходом у деменцію, судинний паркінсонізм.

Слід відмітити, що до деякого часу розвитку патологічного процесу можлива його стабілізація, а також оборотний розвиток виявлених змін, що важливо для лікування і профілактики. А з іншого боку, процес може досягти своєї критичної межі і далі стає необо-

ротним — уся судинна система починає працювати за патологічними закономірностями. Так, при АГ відбувається порушення авторегуляції мозкового кровообігу, виснаження цереброваскулярних резервів і спад церебральної перфузії [4].

Сьогодні прийнята концепція гетерогенності інсульту, яка полягає в каскаді ключових змін (різнопланових), які завершуються формуванням зони церебральної ішемії [12].

Протягом останніх років вивчені важливі дані щодо формування оклюзій артерій за рахунок не тільки атеросклерозу, але й атерооблітерації і атероемболії. Змінилися погляди на роль захворювань серця в патогенезі гострих порушень мозкового кровообігу у вигляді кардіоемболічного інсульту за рахунок змін у порожнинах або клапанному апараті серця. Емболічний субстрат також гетерогенний з морфологічної точки зору [23].

Сьогодні значно розширені уявлення про тісний взаємозв'язок кардіальної і церебральної патології — інтегративний напрямок у медицині, метою якого є дослідження серця при різних формах судинних захворювань головного мозку, а також дослідження мозку при захворюваннях серця і порушеннях центральної гемодинаміки. Встановлено, що близько 70 % «німої» ішемії головного мозку та транзиторних ішемічних атак пов'язані з різними формами аритмій. Приблизно 40 % випадків патогенетично значимих аритмій перебігають асимптомно. Разом з тим брадіаритмія і шлуночкова екстрасистолія часто призводять до раптової серцевої смерті [1, 19].

Вивчення гемостазу і гемореології атромботичної активності судинної стінки призвело до розробки концепції дизрегуляції цих систем як універсального фактора патогенезу ішемічних інсультів, яка представлена гемостатичною активацією гемореологічних порушень ендотеліальної функції. Це дало можливість пояснити нові механізми формування вогнищевої ішемії головного мозку — гемореологічної оклюзії мікроциркуляторних судин мозку патологічними тромбоцитарними й еритроцитарними агрегатами, окремими ригідними форменими елементами крові, фібриновими згустками [21].

Інсульт розглядається не як одномоментний процес, а як процес, що розвивається в часі і просторі, з еволюцією вогнищевої церебральної ішемії від незначних функціональних змін до необоротного структурного ураження мозку — некрозу. На цьому і базується термін «терапевтичне вікно». Це період, коли адекватна терапія може зменшити ступінь ураження мозку і покращити результат інсульту.

Адекватна терапія гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) можлива тільки при уточненні його провідного механізму в пацієнтів у максимально ранньому періоді.

Поряд з усіма цими механізмами ГПМК значне місце, якщо не перше, займає артеріальна гіпертензія [6, 8, 13]. Підвищення АТ більше ніж 140/90 мм рт.ст. реєструється практично у 80 % пацієнтів у перший день ішемічного інсульту. Підвищення систолічного АТ до 200 мм рт.ст. частіше реєструється при клінічних (разо-

вих) вимірюваннях, аніж при добовому моніторингу. Підйом АТ у першу добу інсульту є наслідком захворювання на артеріальну гіпертензію. Інколи АТ перед самим інсультом може бути значно нижчий, ніж після розвитку самого інсульту (до 70–80 мм рт.ст.) [15].

Артеріальна гіпертензія з підйомом як систолічного, так і діастолічного АТ спостерігається практично при всіх підтипах інсульту, але значно рідше при гемодинамічному [5, 9].

Середньодобовий АТ у першу добу інсульту значно вищий у хворих на артеріальну гіпертензію, ніж у пацієнтів з нормальним АТ до хвороби. Зареєстровано значно вищі цифри АТ при лакунальному інсульті у випадку ураження стовбура головного мозку, що можна пояснити ішемією вазомоторних центрів стовбура мозку.

Реєструється в першу добу інсульту підвищена варіабельність добового АТ [7, 24]. Результати добового моніторингу АТ показують, що у деяких хворих у першу добу ішемічного інсульту реєструються епізоди артеріальної гіпотензії (АТ 90/60 мм рт.ст.), переважно в нічний час (більше ніж на 25 % від денних показників, що може бути також причиною ішемії мозку).

У першу добу АТ повинен вимірюватись кожні 15 хв у перші 2 години і кожні 30 хв упродовж наступних 6 годин, потім — щоденно до кінця лікування.

Слід пам'ятати, що в першу добу гіпотензивну терапію не слід призначати, якщо АТ нижче від 220/120 мм рт.ст. Крім того, якщо АТ (систолічний) у першу добу становить від 140 до 180 мм рт.ст., він вважається оптимальним і має хороший прогноз [3, 17].

Існують дані, що пацієнти з рівнем АТ 140/90 мм рт.ст. у першу добу ішемічного інсульту мають гірший прогноз як щодо смертності, так і щодо інвалідизації після інсульту [17].

Разом з тим значне підвищення АТ у першу добу ішемічного інсульту (> 180/100 мм рт.ст.) асоціюється з гіршим прогнозом відновлення неврологічних функцій. А збільшення АТ на кожні 10 мм рт.ст. після 180 мм рт.ст. пов'язано з ризиком наростання неврологічного дефіциту на 40 % і з підвищенням ризику поганого результату на 23 %.

За даними низки авторів [6, 16], нормалізація АТ може відбутися протягом 3 діб у хворих на гіпертонічну хворобу і без неї, навіть без гіпотензивної терапії. Проте значне зниження АТ (більше ніж на 20 мм рт.ст.) може асоціюватися з погіршенням стану хворого, наростанням неврологічного дефіциту.

Підвищення АТ у перші дні може бути адаптивною реакцією, направленою на збільшення мозкового кровотоку в зоні церебральної ішемії, що може покращувати перфузію в зоні пенумбри.

Дуже важливо пам'ятати, що зниження АТ при ішемічному інсульті може обґрунтовуватися ризиком геморагічної трансформації інфаркту, наростанням набряку головного мозку і підвищенням внутрішньочерепного тиску при збереженні високих цифр АТ [3, 11]. Проте для підтримки достатнього рівня перфузійного тиску в ішемізованій тканині мозку необхідно підтримувати АТ на підвищених цифрах (180/100 мм

рт.ст.) [2, 10]. Слід враховувати, що порушення авторегуляції мозкового кровообігу в перші дні інсульту може не призводити до адекватного розширення артерій мозку, спаду перфузійного тиску в ішемізованій зоні і розширення зони ураження та збільшення неврологічного дефіциту.

Вищенаведені факти вказують, що до терапії ішемічного інсульту в різні періоди (гострий, підгострий, відновний) потрібно підходити виважено, індивідуально в кожному конкретному випадку. Адекватна терапія ішемічного інсульту можлива тільки при виявленні провідних механізмів розвитку ГПМК у пацієнтів у максимально ранній період. Це потребує чіткої організаційної системи надання допомоги хворим з інсультом, яку краще надавати в спеціалізованих нейросудинних відділеннях (Stroke Unit).

Одним із основних принципів лікування ішемічного інсульту є етапність, швидке розпізнавання ознак початку інсульту, його симптомів, екстрена догоспітальна допомога, рання госпіталізація в спеціалізовані ангіоневрологічні відділення з палатами інтенсивної терапії або реанімаційними ліжками, у яких можливе проведення комплексу діагностичних і патогенетично обґрунтованих лікувальних дій, включаючи нейрохірургічні втручання, ранню реабілітацію, ранню нейровізуалізацію.

Велике значення має первинна і вторинна профілактика ГПМК, що якоюсь мірою є дієвим підходом до зниження смертності та інвалідизації [14, 20]. Головними принципами первинної і вторинної профілактики є: 1) активне виявлення і адекватне лікування хворих з артеріальною гіпертензією; 2) запобігання кардіоемболічному інсульту (порушення ритму, фібриляція передсердь); 3) медикаментозна корекція порушення ліпідного обміну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця; 4) антитромбоцитарна й антиагрегантна терапія (статири) [23].

Вторинна профілактика інсульту у пацієнтів, які перенесли інсульт, повинна ґрунтуватися на принципі її патогенетичного обґрунтування. Останнє повинно поєднуватися з пропагандою здорового способу життя, раціонального харчування, покращенням екологічної ситуації та зменшенням психоемоційного напруження в суспільстві.

Щодо лікування артеріальної гіпертензії в ранній період ішемічного інсульту існує багато тверджень. Домінує точка зору про необхідність застосування гіпотензивної терапії в гострий період інсульту, коли АТ дуже високий (220/120 мм рт.ст. і більше), а також у тих випадках, коли пацієнту показано зниження АТ: планується проведення тромболілізу, гострий інфаркт міокарда, гостра лівошлуночкова недостатність, дисекція грудної аорти. Вважають, що чим вищим був АТ до інсульту, тим більш високий рівень АТ може бути збереженим після інсульту в першу добу. Зниження АТ у першу добу після розвитку інсульту повинно бути не більше ніж на 15–20 % від вихідного рівня. Помірне зниження САТ (10–20 мм рт.ст.) асоційоване з добрим результатом захворювання. При більш значному зни-

женні АТ (більше ніж на 20 мм рт.ст.) погіршується прогноз захворювання, підвищується ризик смертельного результату.

Найменша летальність протягом перших 3 місяців після перенесеного ішемічного інсульту спостерігається у випадку, коли АТ утримується на цифрах 180/90 мм рт.ст. У разі планування тромболілізу САТ повинен утримуватись на цифрах 185 мм рт.ст. і вище, ДАТ — 110 мм рт.ст. У гострий період ішемічного інсульту, згідно з міжнародними стандартами, рекомендується застосування ін'єкційних (в/в) гіпотензивних препаратів (наприклад, лабеталол по 10–20 мг протягом 1–2 хв, або нікардипін у початковій дозі 2,5 мг на годину, яка може бути збільшена за необхідності до 5–10 мг на годину, або нітропрусид) [2, 10, 14].

Вважають, що за добу після розвитку ішемічного інсульту наявна артеріальна гіпертензія, і при стабільному неврологічному дефіциті антигіпертензивна терапія призначається всередину з метою поступового зниження АТ і профілактики повторного інсульту або інших серцево-судинних ускладнень.

Таким чином, тільки виявлення провідних патогенетичних механізмів розвитку мозкового інсульту, визначення типу і клініки інсульту, надання адекватної медичної допомоги на догоспітальному етапі, рання госпіталізація в стаціонар, проведення профілактичних заходів щодо первинного і вторинного інсульту (у тому числі щодо провідних факторів ризику, АТ) дасть можливість зберегти життя пацієнту, зменшити смертність і інвалідизацію.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Вережанин Н.В., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Актуальные проблемы кардионеврологии. Клиническая медицина. 1991. № 3. С. 3–6.
2. Виничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт. Київ: Наукова думка, 2006. 284 с.
3. Vemmos K.N., Spengos K., Tsvigonglis G. et al. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. J. Hum. Hypertens. 2004. 18. 253–259.
4. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Структурно-функциональные уровни сосудистой системы и патологии головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. В кн.: Очерки ангионеврологии. Москва: Атмосфера, 2005. С. 49–65.
5. Johnston K.C., Mayer S.A. Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two edged sword? Neurology. 2003. 1030–1031.
6. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І. Організація і надання медичної допомоги при гострому порушенні мозкового кровообігу на догоспітальному та госпітальному етапах. Український медичний часопис. 2006. № 4 (114). С. 24–28.
7. Зозуля І.С., Волосовець А.А. Інсульт: стратегія і тактика ведення больних. Здоров'я суспільства. 2006. № 1–2. С. 82–87.
8. Зозуля І.С., Ганджа Т.И., Супрун А.О. Диагностика и неотложная помощь при артериальной гипертензии и ее осложне-

ниях. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2016. № 2. С. 5-10.

19. Зозуля И.С., Ганджа Т.И., Супрун А.О. Неотложные состояния в кардиологии. Острые неотложные состояния в практике врача. 2016. № 1(57). С. 5-8.

10. Зозуля И.С., Головченко Ю.И., Онопрієнко О.П. Инсульт. Тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогноз. Київ: Світ, 2010. 319 с.

11. Зозуля И.С., Волосовець А.О. Основні завдання покращення екстреної медичної допомоги при гострому мозковому інсульті. В кн.: Матеріали IV з'їзду спеціалістів медицини невідкладних станів та медицини катастроф. 31 березня — 1 квітня 2016 р. К.Ж. С. 38-40.

12. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Гоирадова. Москва: МЕДпресс-информ, 2008. 288 с.

13. Козлов И.А., Парфенов В.А., Селезнева С.В. Особенности течения артериальной гипертензии в остром периоде ишемического инсульта и оценка ее коррекции. Обзор клинической кардиологии. 2007. № 9. С. 2-12.

14. Медицина невідкладних станів. За ред. проф. І.С. Зозулі. Київ: Медицина, 2017. 958 с.

15. Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и ее коррекция в остром периоде ишемического инсульта. I Конгресс «Кардионеврология». Москва, 2008. С. 163-165.

16. Phillips S.I. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke. Hypertension. 1994. 23. 131-136.

17. Robinson T.G., Potter J.F. Blood pressure in acute stroke. Age Ageing. 2004. 33. 6. 6-12.

18. Сиделковский А.Л. Неврология (Атлас-справочник). Клиника современной неврологии «Аксимед». 2020. 856 с.

19. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Превентивная кардионеврология. Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. 244 с.

20. Скворцова В.И., Чазов Е.И., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. Москва: ПАГРИ, 2002. 120 с.

21. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионов В.Г. Ишемической инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. Москва: Медицинская книга, 2004. 247 с.

22. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: достижения и нерешенные вопросы. I Национальный конгресс «Кардионеврология». 2008. С. 7-10.

23. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. Arch. Neurol. 1986. 43. 71-84.

24. Шевченко О.П., Проскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. Москва, 2001. 192 с.

Отримано/Received 25.07.2022

Рецензовано/Revised 08.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 12.08.2022 ■

I.S. Zozulya, A.O. Volosovets

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Some issues of arterial hypertension and stroke

Abstract. Cerebral stroke is one of the most common primary causes of disability and mortality of the population in our country. Among patients who have suffered a stroke, repeated brain infarctions occur in 27–30 % of cases, and within 5 years — in 50 %. The most likely outcome after a stroke (except fatal) is disability, which can reach 80 %. The share of patients who need assistance is 30 %. Complete regression of symptoms can occur in 11–12 % of cases. Therefore, the questions of diagnosis, clinical presentation, treatment and, especially, providing

care in the early stages are always relevant. The article presents the pathogenetic mechanisms of ischemic disorders of cerebral circulation. Hypertension as one of the main causes of strokes is covered in more detail. The main tasks of the medical and social community regarding the prevention of cerebrovascular diseases and the provision of emergency medical care for strokes are highlighted.

Keywords: stroke; pathogenetic mechanisms; treatment; prevention

Dafin F. Mureșanu^{1, 2}, Livia Livinț Popa^{1, 2}, Diana Chira¹, Victor Daăbală^{1, 2}, Elian Hapca^{1, 2}, Irina Vlad^{1, 2}, Vitalie Văcăraș^{1, 2}, Bogdan Ovidiu Popescu³, Răzvan Cherecheș⁴, Ștefan Strilciuc^{1, 2}, Michael Brainin⁵

¹RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

²Department of Neuroscience, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

³Department of Neuroscience, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

⁴Department of Public Health, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania

⁵Department of Clinical Neurosciences and Preventive Medicine, Danube University Krems, Krems, Austria

Роль та вплив Церебролізину у лікуванні ішемічного інсульту

Резюме. Інсульт залишається серйозною проблемою для здоров'я, від якої страждають мільйони людей у всьому світі. Він посідає друге місце у структурі причин смерті та третє серед причин інвалідності. У лікуванні гострого ішемічного інсульту відбулося багато змін. Незважаючи на те, що інноваційні концепції нейропротекції та нейровідновлення були активно вивчені у великій кількості клінічних досліджень у минулому, є лише кілька досліджень, що підвищили кількість багатообіцяючих результатів щодо багатовимірної конструкції захисту та реабілітації мозку. Що стосується фармакологічної терапії з доведеною перевагою в постішемічному періоді, препарати з нейровідновними властивостями вважаються ефективними як у гострій, так і в хронічній фазах інсульту. Одним із важливих прикладів є Церебролізін, комбінація амінокислот і пептидів, що імітує біологічні функції нейротрофічних факторів і, як було продемонстровано, покращує результати після ішемічного інсульту, зберігаючи обнадійливий профіль безпеки. Мета цієї статті полягає в огляді ролі та впливу Церебролізину в лікуванні ішемічного інсульту щодо різних аспектів, від його комплексного, мультимодального та плейотропного механізму дії до ефективності та безпеки, а також економічної доцільності його використання.

Ключові слова: інсульт; Церебролізін; рання рухова реабілітація; ішемічний інсульт; нейрореабілітація; нейропротекція; нейротрофічна активність; нейропластичність; тромболізис; відновлення; порушення мозкового кровообігу; хвороби головного мозку; нейропротекторні засоби; захисні засоби

1. Вступ

Інсульт залишається серйозною проблемою для здоров'я, від якої страждають мільйони людей у всьому світі. При цьому він посідає друге місце у структурі причин смерті та третє серед причин інвалідності [1]. Приблизно 60–80 % усіх інсультів є ішемічними і виникають у результаті тромботичної або емболічної оклюзії церебральної артерії [2]. З роками лікування гострого ішемічного інсульту знало багато змін. Все ще залишається невеликою кількістю пацієнтів, у яких є можливість застосувати такі методи, як реканалізація, тромболізис і механічна тромбектомія. Тому були розроблені різні терапевтичні стратегії, спрямовані на патофізіологічний каскад, який запускається внаслідок ішемії та призводить до необоротного пошкодження тканин [3, 4].

Інноваційні концепції нейропротекції та нейровідновлення активно вивчалися в багатьох клінічних дослідженнях у минулому. Однак лише дані кількох досліджень за останні десятиліття змогли збільшити кількість позитивних результатів щодо широкої концепції захисту та реабілітації мозку, при цьому в них розглядалися специфічні підходи, що мали суперечливі докази, а також приділялася увага терапевтичним схемам, які зосереджені на стратегіях супресії або понятті мономодальності (препарати, що мають єдиний механізм дії) [5].

Після гострої черепно-мозкової травми відбувається активація внутрішньої захисної системи (відомої як ендогенна захисна активність), що складається з двох ланцюгів: нейропротекції (негайний процес, основною метою якого є обмеження пошкодження нейронів) і нейровідновлення (у ньому виділяють три

різні гілки — нейротрофічність, нейропластичність і нейрогенез) [5].

Поняття мультимодальності, якщо розглядати його з точки зору нейрофармакологічної термінології, стосується зв'язку нейропротекції з довгостроковими репараційними процесами, які формують нейрорегенерацію, віддзеркалюючи фізіологічну послідовність ендогенної регуляції після ураження. Були розглянуті різні спроби інтегрувати цю концепцію, при цьому використання мономодальних препаратів було виключене як неефективне. Але оптимальним рішенням, на основі сучасних досліджень, вважається використання в структурі нейрореабілітації мультимодальних препаратів із плейотропним нейропротекторним ефектом [5].

Що стосується препаратів, які можуть забезпечити доведену користь у постішемичному періоді, ефективними як у гострій, так і в хронічній фазах інсульту є препарати з нейровідновлювальними властивостями [6]. Суттєвою перевагою нейровідновлюючих препаратів є їх пролонгована ефективність, відсутність обмежень у часі при ішемії головного мозку. Оскільки їх доступність перевищує аферентне терапевтичне вікно інсульту (наприклад, таке, що відоме для тканинного активатора плазміногену — tPA), цей тип фармакологічних засобів можна використовувати протягом декількох днів, якщо не тижнів, після виникнення ішемії. Для підсилення неврологічного відновлення відновлювальне лікування має поєднуватися з реабілітацією, яка, ймовірно, діє синергічно [5]. Сучасні дані свідчать про те, що у понад 70 % пацієнтів з інсультом, які отримали користь від тромбектомії та tPA, швидкість перфузії уражених тканин все ще була нижче від оптимальних параметрів. Оскільки повне відновлення перфузії тканин після таких уражень неможливе, у багатьох із тих, хто вижив, розвивається подальший неврологічний дефіцит [6].

Доведено, що Церебралізін, комбінація амінокислот і пептидів, які повторюють біологічні ефекти нейротрофічних факторів, забезпечує сприятливі результати при застосуванні після ішемичного інсульту, зберігаючи при цьому обнадійливий профіль безпеки. Він зменшує кількість прокоагулянтних, протромботичних і прозапальних медіаторів, підтримуючи нормальну функцію мікроциркуляторного русла головного мозку після ішемії. Істотна кількість запальних цитокінів утворюється внаслідок пошкоджень гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), спричинених не лише молекулами фібрину, а й тромболізом (з tPA). Таким чином, мультимодальний препарат може підвищити терапевтичну ефективність і безпеку тромболітичних засобів і тромбектомії, захищаючи ГЕБ [6].

У результаті майбутня терапія може включати нейропротектори з більше ніж одним механізмом дії; отже, слід систематично та інтенсивно досліджувати мультимодальність разом із відкриттям нових агентів і ретельним дослідженням тих, які продемонстрували нейропротекторний потенціал

не лише до початку реканалізації, але й під час її. Згодом такі дії можуть призвести до подальшого посилення функціонального результату, захищаючи мозок як від ішемії, так і від реперфузійного ураження [6].

2. Концепція нейропротекції та нейрорегенерації

Інсульт має негайні та віддалені наслідки, такі як порушення рухів, чутливості, когнітивних, психологічних та емоційних функцій, зменшення незалежності від сторонньої допомоги та погіршення якості життя. Крім того, нейропластичні зміни, що виникають після інфаркту мозку, можуть розвиватися протягом днів, тижнів, місяців або навіть років. Однак, незважаючи на весь прогрес у розумінні поширення ішемичної події, патофізіологія інсульту відома лише частково, фундаментальні механізми, пов'язані з процесами захисту мозку та його адаптації, є однією із загадок і викликів для трансляційної неврології [7].

На сьогодні є визнання існування ендогенного захисного механізму, що включає нейробиологічні механізми, такі як нейропротекція, нейротрофічність, нейропластичність і нейрогенез. Центральна нервова система оцінює їх керуючий вплив з модифікацією та відновленням ролей на різних ендогенних рівнях [8]. Тому терапевтичною метою є збільшення дії цих механізмів [5].

Після гострого пошкодження мозку, наприклад ішемичного інсульту, активується ендогенний захисний механізм за допомогою двох антикорельованих процесів: нейропротекції (з негайною дією) та такого, що частково на нього накладається, — нейрорегенерації (нейротрофічність, нейропластичність і нейрогенез) [9]. Метою двох головних антикорельованих процесів на першому етапі є зменшення пошкодження, що призводить до порушення функцій, а на подальших етапах — усунення пошкоджень, що призводять до інвалідності, та відновлення функцій [9]. Фундаментальні біологічні процеси та патологічні механізми, які включають механізми ендогенного захисту та пошкодження, узагальнено на рис. 1 [5].

Ендогенні механізми захисту складаються з абсолютних і споріднених процесів. Фундаментальні механізми призводять до експресії генів і синтезу білка, які відіграють відновну роль. На інші компоненти клітини, такі як цитоплазма, мембрана чи цитозоль, впливають різні (відносні) механізми (наприклад, блокатори іонних каналів, агоністи/антагоністи рецепторів, антиоксиданти тощо), які визначають прояв нейропротекторної активності [1, 5, 10].

Фармакологічна нейропротекція має аналогічну організацію. Нейротрофічні фактори та нейротрофоподібні молекули контролюють абсолютні механізми, тоді як блокатори іонних каналів впливають на відносні механізми, агоністи та антагоністи певних рецепторів, антиоксиданти та інші мономодальні терапевтики [1, 5].

Нейропротекція, як частина ендогенної захисної активності нервової системи, визначається як сукупність

усіх механізмів, які дозволяють нейронам адаптуватися до шкідливих факторів. Це короточасний нейробіологічний процес. Основною метою нейросудинної протекції є збереження компонентів нервово-судинної одиниці, що складається з нейронів, гліальних клітин, ендотеліальних клітин, перичитів і матриксних білків. Будь-яке пошкодження частин нервово-судинної системи призводить до апоптозного процесу, що називається аноікіс [5, 8, 10, 11].

Нервова система працює і регулює свою діяльність, функції та взаємозв'язки в асоціації зі структурними модифікаціями, у відповідь на шкідливу дію різних (внутрішніх і зовнішніх) факторів, ця здатність називається нейропластичністю. Нейропластичність відіграє важливу роль у процесі відновлення після інсульту завдяки її організаційній здатності, яка охоплює не лише структуру нейронів, але й функціональні аспекти та їх взаємозв'язок [1, 10, 12]. Вона перетинається з нейротрофічністю та нейропротекцією, з якими поділяє загальні механізми [10]. Не всі патофізіологічні процеси та зв'язки між цими двома процесами відомі. Однак між ними існує певний ступінь взаємодії [13]. Усі ці фундаментальні біологічні процеси, як згадувалося раніше, мають абсолютний та відносний аспекти, які суттєво контрастують [5, 8].

Як ексайтотоксичність, так і запалення мають бівалентний атрибут: роль, яку вони відіграють у розвитку ішемічного інсульту, є деструктивною та захисною. У той час як ексайтотоксичність виникає через надлишок глутамату та через послідовну надлишкову активацію NMDA-рецепторів, це призводить через протеоліз до пошкодження та клітинної смерті, а у випадку інсульту запальний процес поширюється через активовані імунні клітини. Ці два процеси також мають загальний механізм, який опосередковується нейротрофічними факторами, які сприяють виживанню нейронів. Будучи частиною нейропластичності та нейротрофічності (для

ексайтотоксичності), відповідно (для запалення) ендогенні ефекти нейропротекції та нейропластичності відіграють захисну роль (хоча мають бути виконані певні умови, такі як підтримка протеолізу на оптимальному рівні) [5, 8, 14–19].

Нарешті, з патофізіологічних механізмів (на відміну від апоптозу, який є нормальним процесом в організмі людини та виконує підтримку та контроль клітинних популяцій) апоптозоподібні процеси завжди викликають негативні ефекти, що є причиною необхідності протидії через екзогенні та ендогенні механізми [5, 8, 20–22]. Підсумовуючи, необхідно зосередитися на спробі розробити фармакологічну терапію, яка б діяла таким чином, щоб припинити апоптозоподібні процеси і повернути баланс ексайтотоксичності та запалення в бік їх позитивних ефектів, на відміну від негативних ефектів [5, 8, 10, 22].

Інвалідність, що виникає після інсульту, дуже різноманітна, від порушення рухової функції до когнітивних та психоемоційних розладів. Тому за допомогою нейрореабілітації тривають спроби посилити нейропластичність нервової системи [11, 22].

Нейрогенез — це механізм, коли нові нейрони утворюються з нейронних стовбурових клітин, а нейротрофічність є механізмом, за допомогою якого клітина постійно підтримує свою нормальну структуру та експресію ДНК [5, 8, 23].

Нейротрофічні фактори, нейротрофоподібні фактори та генетичні параметри — це процеси, які ініціюють ендогенну захисну активність, а також її управління [5, 10]. Вони діють на основі абсолютних механізмів, які призводять до експресії генів і синтезу білка, що відіграють відновну роль. На інші клітинні сполуки, такі як цитоплазма, мембрана чи цитозоль, впливають різні (відносні) механізми (наприклад, блокатори іонних каналів, агоністи/антагоністи рецепторів, антиоксиданти тощо), які визначають про-

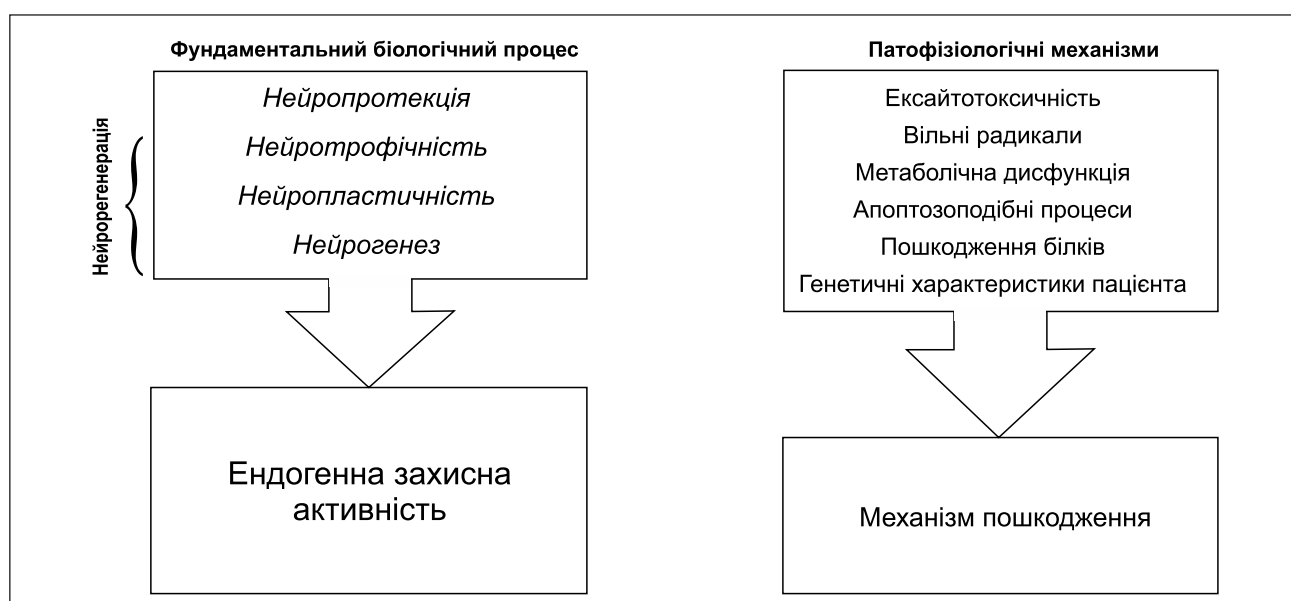


Рисунок 1. Ендогенна захисна активність і механізм пошкодження [5]

яв нейропротекторної активності [5, 10]. Отже, необхідність активації та акцентування ендogenous систем (як внутрішніх, так і фармакологічних) знаходиться в ефективній протидії патофізіологічним механізмам. Цього екзогенного збільшення можна досягти за допомогою різних втручань, від фармакологічних до психологічних. Доведено, що використання молекул, які відображають структуру та функцію ендogenous молекул, є корисним, враховуючи складні безперервні процеси, у яких вони беруть участь. Наприклад, відомо, що перші 72 години після ішемічної події є надзвичайно важливими з огляду на їх значення для механізмів нейропротекції, нейрогенезу та нейропластичності [5, 10]. Нейрореабілітація прагне посилити ці механізми для покращення результатів [5, 7, 8].

Фізіопатологічні процеси інсульту також відбуваються на стадії між судинною оклюзією та клітинним апоптозом, таким чином являючи собою мішень для фармакологічного втручання, рятуючи популяцію уражених нейронів [10, 11, 24]. Ці захисні механізми можуть бути активовані природним або фармакологічним шляхом [10, 11].

Останніми роками було зроблено багато спроб розробити нейропротекторні препарати, спрямовані на патофізіологічний каскад, який починається з ішемії та призводить до необоротного пошкодження тканин. Незважаючи на суперечливі результати численних клінічних досліджень, деякі з них виявилися успішними (цитиколін, Церебралізін, еритропоєтин та ін.). Типова закономірність, яку поділяють усі ці молекули, полягає в тому, що вони демонструють плейотропний механізм проти ішемічного каскаду [10, 11, 13].

Важливою характеристикою, яку повинен мати ефективний сучасний нейропротекторний препарат, є

мультиmodalність, або здатність активувати численні біологічні механізми в зручний час. Мультиmodalна дія є ще більш критичною, коли механізми нейропластичності та нейровідновлення страждають від довгострокового порушення, оскільки багато традиційних фармакологічних засобів впливають на один механізм [10]. Мультиmodalний та плейотропний ефекти забезпечують, з фармакологічної точки зору, зв'язок між гострою частиною з нейропротекторною роллю та довгостроковою частиною з регенеративною роллю. Фармакологічні наслідки узагальнено на рис. 2 [5].

Сукупність патофізіологічних механізмів вказує на важливість мультиmodalної дії фармакологічних терапевтичних засобів. Наприклад, глутамат спричиняє як ексайтотоксичну дію в перші хвилини та години після інсульту, так і нейрорегенеративну дію через кілька годин [5, 13]. Контроль цих змін, що є життєво важливими в питанні захисту мозку, покладено на мультиmodalні фармакологічні препарати, що запускають перехід від нейропротекції до нейропластичності [5, 13]. Це одна причина, чому час експресії імплементованих генів з фармацевтичною ефективністю вищевказаних препаратів відіграє експоненціальну роль у патогенезі ішемії [9].

На сьогодні загальний терапевтичний термін (уніmodalний плейотропний) відноситься до використання препаратів, які діють шляхом підвищення дії EDA екзогенно, зосереджуючись лише на нейропротекції [5, 9]. Таким чином, існує потреба зосередитися на фармакологічній ефективності та нейропротекторній дії препаратів із мультиmodalною та плейотропною активністю (тобто біологічних агентів) на відміну від препаратів уніmodalної дії, щодо яких отримано недостатньо послідовні результати [5]. Виходячи з цього принципу,

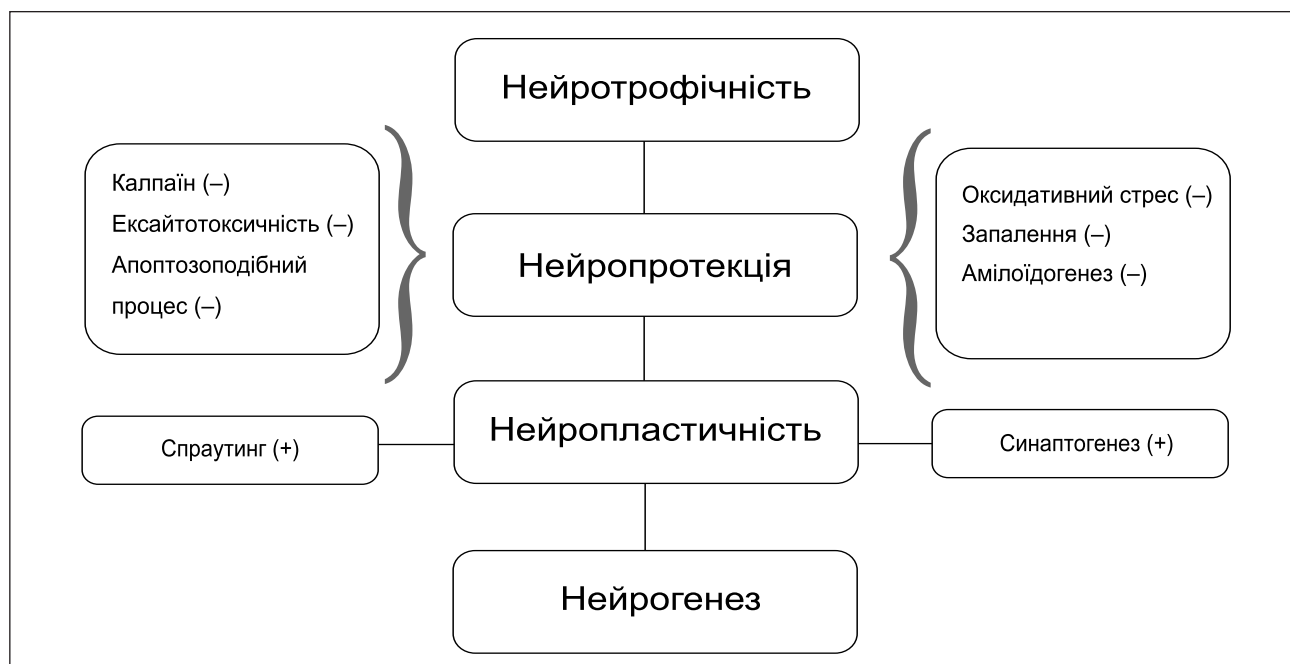


Рисунок 2. Мультиmodalні препарати з плейотропним нейропротекторним ефектом — механізм дії [5]

Церебролізін є прикладом фармакологічного засобу з комплексним механізмом дії. Він спричиняє мульти-модальну, плейотропну дію, яка забезпечує не тільки негайну нейропротекцію, але й тривалу нейрорегенерацію, активуючи ендogenousні відповіді, які запускаються при певній кількості серцево-судинних і нейродегенеративних захворювань, включаючи інсульт [9].

Церебролізін є комплексною сполукою, яка складається з пептидів з нейротрофічною активністю та модуляцією і вільних амінокислот, які завдяки своїй мультимодальній дії сприяють нейротрофічній стимуляції (через виживання та підтримку фенотипу високодиференційованих клітин), модулюють нейропротекцію щодо шкідливих агентів (сприяє змінам пластичності нейронів і синапсів). Він сприяє метаболізму нейронів через підвищення стійкості до гіпоксії і запобігання накопиченню лактату (лактоацидоз) [9, 25, 26].

Ця мультимодальна дія Церебролізіну була продемонстрована в дослідженнях на тваринах і *in vitro*. Вона полягає у зменшенні запрограмованої загибелі клітин і появи вільних радикалів, регуляції запальної відповіді та зменшенні токсичної дії нейромедіаторів (ексайтотоксичність). Все це призводить до нейропротекції, сповільнення регулюючого збільшення кількості синапсів, що забезпечує нейропластичність, а також до зменшення нейроваскулярної реконструкції, що сприяє нейрогенезу в зубчастій звивині [27–33].

Цей фармацевтичний засіб посилює нейрогенез і олігодендрогенез, активуючи шлях Sonic Hedgehog, який відіграє роль в еволюції та структуруванні мозку. Одним із прикладів є Gli-комплекс, який збільшує нейровідновлення [34]. Здатність Церебролізіну індукувати нейровідновлення, поряд зі стандартним лікуванням інсульту, є причиною того, чому цей сильнодіючий препарат є ефективним засобом лікування в період реабілітації після інсульту [9]. Припускають, що Церебролізін має більш виражений вплив на нейрорегенерацію (нейропластичність і нейровідновлення), ніж на нейропротекцію [13].

3. Клінічні дослідження

3.1. Ефективність Церебролізіну

Церебролізін був предметом багатьох клінічних досліджень, більшість з яких продемонстрували обнадійливі результати щодо його мультимодальної та плейотропної активності. Різноманітні дослідження показали, що застосування Церебролізіну внутрішньовенно (в/в) призводить до покращання неврологічного статусу у пацієнтів, які перенесли гострий ішемічний інсульт, а також продемонстрували позитивний ефект комбінації Церебролізіну з іншими лікарськими засобами та видами фізичної, окупаційної або логопедичної терапії. Tran та співавт. вивчали вплив Церебролізіну в комбінації з ноотропами в лікуванні хворих на гострий ішемічний інсульт. Отримані результати показали, що Церебролізін окремо або в комбінації з іншими фармацевтичними засобами є безпечним і ефективним у лікуванні гострої ішемії як в гострій стадії, так і на стадії відновлення, що свідчить про те, що його слід ви-

користувати в повсякденній клінічній практиці [35]. Chang та співавт. досліджували ефективність комбінації Церебролізіну зі стандартизованою реабілітаційною терапією. Результати показали, що в осіб із тяжкими руховими порушеннями, спричиненими гострим ішемічним інсультом, стандартна реабілітаційна терапія в поєднанні з Церебролізином забезпечує додаткові переваги щодо відновлення моторики порівняно з тільки традиційною реабілітаційною терапією [36]. Попереднє дослідження Chang та співавт. (у якому під час призначення Церебролізіну використовували методи нейровізуалізації для оцінки пластичності рухової мережі) виявило позитивний вплив Церебролізіну на ділянки мозку, пов'язані з руховою функцією, але вірогідної різниці між двома групами не виявлено [37]. Хуе та співавт. провели клінічне дослідження для перевірки та оцінки ефективності та безпеки DL-3-*n*-бутилфталіду (NBP) і Церебролізіну щодо мінімізації неврологічних та поведінкових порушень після гострого ішемічного інсульту. Результати свідчать про те, що 10-денне лікування NBP або Церебролізином є безпечним, і ці препарати мають позитивні переваги у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, особливо у легких випадках. Проте NBP виявився кращим, ніж Церебролізін, у поліпшенні короткострокового прогнозу гострого ішемічного інсульту [38].

Дослідження Muresanu та співавт., CARS 1, показало позитивний вплив Церебролізіну як на функціональні, так і на загальні результати реабілітації після інсульту на ранніх стадіях. Точніше, у учасників, які отримували досліджуваний препарат, через 90 днів рухова функція верхніх кінцівок відновилася більшою мірою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо [4]. Дослідження Guekht та співавт., CARS 2, що мало такий самий дизайн, як і CARS 1, але у більшому масштабі, не підтвердило висновки CARS 1, але Церебролізін показав добру переносимість [39]. Razei та співавт. досліджували Церебролізін з метою встановити, як він впливає на неврологічні результати та кровообіг в мозку. Результати продемонстрували, що у пацієнтів із гострим вогнищевим ішемічним інсультом Церебролізін покращує неврологічну симптоматику та позитивно впливає на індекс пульсації (ІП) середньої мозкової артерії [40]. Lang та співавт. провели ще одне дослідження з метою вивчити безпечність та ефективність поєднання альтеплази (rt-PA) з Церебролізином у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Вони дійшли висновку, що нейротрофічний препарат у поєднанні з rt-PA є безпечним для лікування гострого ішемічного інсульту, хоча не покращує прогноз через 90 днів. Проте порівняно з групою плацебо значно більше пацієнтів продемонстрували позитивну відповідь щодо показників неврологічних результатів протягом 10-денного періоду терапії Церебролізином [41]. Stan та співавт. оцінили ефективність Церебролізіну в поєднанні з постінсультною ранньою реабілітацією, показавши позитивні результати в когорті пацієнтів, яким призначався Церебролізін. Автори повідомили про покращення загального неврологічного стану та зменшення порушень у пацієнтів, які

отримували Церебролізін. У групі Церебролізіну було на 28,5 % більше незалежних пацієнтів, ніж у контрольній групі, що свідчить про те, що позитивні результати цього дослідження можуть бути ефективно використані в сучасній клінічній практиці [42]. Дослідження Heiss та співавт. мало на меті з'ясувати ефективність та безпеку застосування Церебролізіну у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Кінцева точка в цьому дослідженні не виявила відмінностей між групами лікування. Однак у пацієнтів з тяжким ступенем інсульту, які отримували Церебролізін, спостерігалася тенденція до сприятливих результатів [43]. Додаткову інформацію щодо вищезазначених досліджень наведено в табл. 1.

3.2. Профіль безпеки Церебролізіну

Безпека нейротрофічного препарату Церебролізін оцінювалася в різних дослідженнях, які мали неоднорідні результати щодо демографічних показників, часу включення, введеної дози та часу оцінки/контролю.

У дослідженні, опублікованому в 2012 році, йдеться про меншу кількість пацієнтів, які вибули з дослідження через побічні ефекти в групі Церебролізіну порівняно з групою плацебо, і зроблено висновок про відсутність вірогідних відмінностей між двома групами. Порівняння двох кластерів (Церебролізін і плацебо) не виявило вірогідних відмінностей щодо побічних ефектів, серйозних побічних ефектів і смертності. Крім того, у пацієнтів, які отримували Церебролізін у гострій фазі ішемічного інсульту, не спостерігалася вірогідних змін життєво важливих параметрів або результатів лабораторних досліджень. Слід зазначити, що під час аналізу підкатегорії пацієнтів із NIHSS > 12 балів нижчий рівень смертності спостерігався в групі Церебролізіну порівняно з групою плацебо [43].

В іншому рандомізованому клінічному дослідженні, яке включало Церебролізін, вказано про низький відсоток (менше 5 %) пацієнтів із групи застосування препарату, які були змушені залишити дослідження через побічні ефекти. Передчасно вибули з дослідження через побічні реакції лише двоє пацієнтів. Не було зареєстровано летальних випадків серед пацієнтів, які отримували нейротрофічний препарат Церебролізін. Що стосується побічних реакцій, то 2,9 % пацієнтів у цій групі та 6,7 % тих, хто отримував плацебо, мали виражену побічну реакцію, яку вважали не пов'язаною з введенням агентом. У групі лікування Церебролізином тяжкі побічні ефекти були представлені в основному гострим інфарктом міокарда, тяжкою периферичною ішемією та нирковою колькою, але всі ці стани купірували під час цього дослідження. Згідно з протоколом дослідження, поясненням низької частоти серйозних вторинних подій може бути тривала госпіталізація пацієнтів на додаток до ранньої реабілітації. Крім того, важливим для цього випадку була відсутність вірогідних змін у групі лікування Церебролізином порівняно з групою плацебо щодо життєвих і лабораторних параметрів [4].

Клінічні дослідження фази IV, які включали пацієнтів із помірною або тяжкою руховою дисфункцією після

інсульту, продемонстрували подібні результати між групами втручання та плацебо щодо життєво важливих показників та лабораторних параметрів, при цьому в кожній групі повідомлялося про одну серйозну побічну подію. У групі Церебролізіну це епізод холециститу, спричиненого жовчнокам'яною хворобою, який через деякий час минув [37].

Що стосується призначення Церебролізіну пацієнтам, які отримували внутрішньовенну тромболітичну терапію альтеплазою (rt-PA), не повідомлялося про загальне збільшення частоти летальних випадків, тяжких побічних ефектів або будь-яких побічних ефектів порівняно з контрольною групою. Порівняно з іншими клінічними дослідженнями варто відзначити відмінності у часі введення rt-PA, менший час між початком інсульту та введенням rt-PA, час введення Церебролізіну між групою плацебо та групою втручання та побічні ефекти (крововилив у мозок), які були притаманні альтеплазі. У цьому випадку також не було змін життєво важливих чи лабораторних показників, пов'язаних із застосуванням нейротрофічного препарату [41].

Метааналіз дев'яти рандомізованих клінічних досліджень показав нижчу смертність у групі Церебролізіну порівняно з групою плацебо. Що стосується розрахованого OR, то воно показало дещо нижчі результати в групі плацебо, але не було статистично вірогідним.

Крім того, відсоток пацієнтів, які повідомили про серйозні побічні ефекти, і один пацієнт, який повідомив принаймні про один побічний ефект, були порівнянними між двома групами. Варто зазначити, що лише сім із восьми досліджень мали доступні дані щодо серйозних несприятливих явищ і небажаних явищ [44].

Інший метааналіз, зосереджений на результатах двох відповідних досліджень інсульту (CARS-1 і CARS-2, обидва наведені в табл. 1), оцінював переносимість і безпеку Церебролізіну для відновлення рухової функції у пацієнтів після інсульту. Було відзначено, що кількість пацієнтів з групи Церебролізіну, які повідомили про принаймні одну побічну дію (ПД), була подібною до аналогічних випадків у групі плацебо. Крім того, більшість ПД за ступенем тяжкості були оцінені як легкі. Що стосується серйозних побічних явищ (СПЯ), то їх частка в кожній з груп була менше ніж 5 %, і жодне не було пов'язане з Церебролізином [45]. Загалом більшість побічних реакцій, зареєстрованих у дослідженнях серед пацієнтів, які отримували Церебролізін, були транзиторними і не могли бути пов'язані з прийомом препарату [13].

Систематичний огляд і метааналіз 2021 року оцінили безпеку застосування Церебролізіну після гострого ішемічного інсульту порівняно з плацебо. На основі аналізу 12 рандомізованих контрольованих досліджень профіль безпеки Церебролізіну оцінювали не лише за популяцією 12 РКД (2202 пацієнти), а й за підгрупами. Під час аналізу СПЯ, смертності, ПД та нефатальних СПЯ в групі Церебролізіну порівняно з плацебо Церебролізін продемонстрував хороший профіль безпеки.

Таблиця 1. Дослідження ефективності Церебролізину при гострому ішемічному інсульті за останні 9 років

Стаття	Препарати, що використовувалися	Кількість випадків	Тип	Методи	Первинна кінцева точка	Вторинна кінцева точка	Результати
1	2	3	4	5	6	7	8
Tran et al., 2021	Церебролізин + ноотропи	190 — Церебролізин 86 — плацебо	Неінтервенційне контрольоване відкрите проспективне та багаточентрове дослідження	Церебролізин (10 мл), інші ноотропи або їх комбінація	Модифікована шкала Ренкіна (mRS)	Інсултна шкала Національного інституту здоров'я (NIHSS), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA)	mRS: покращення в групі Церебролізину 81,6 %, в групі застосування комбінації препаратів 93,4 % / плацебо 43 % NIHSS: хороша відповідь в групі Церебролізину 77,5 %, в групі застосування комбінації препаратів 92,5 % / плацебо 47,6 % MoCA: група Церебролізину 23,3 ± 4,8, група застосування комбінації препаратів: 23,7 ± 4,1 / плацебо 15,9 ± 7,7
Chang et al., 2021	Церебролізин + стандартна реабілітаційна терапія	59 — Церебролізин 51 — плацебо	Об'єднані дані обох проспективних багаточентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень IV фази	Церебролізин або плацебо зі стандартизованою реабілітаційною терапією, курс лікування 21 день	Оцінка Фугла-Майєра (FMA)	Викликаний руховий потенціал (MEP)	FMA — верхня кінцівка: T1 – T2, вірогідне покращення в групі Церебролізину MEP T1: позитивна відповідь у групі Церебролізину 33,9 % / плацебо 27,5 % MEP T2: підвищений в обох групах, Церебролізин 42,4 % / плацебо 35,3 %
Stan et al., 2017	Церебролізин	30 — Церебролізин 30 — плацебо	Проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	Церебролізин 30 мл/добу або плацебо протягом 10 днів поспіль, починаючи з перших 24–48 годин після інсульту	Інсултна шкала Національного інституту здоров'я (NIHSS)	Модифікована шкала Ренкіна (mRS)	NIHSS: вищі показники в групі Церебролізину на 10-ту добу: MW = 0,79; на 30-ту добу: MW = 0,75 mRS на 30-ту добу: група Церебролізину 73,33 % / плацебо 44,83 %
Chang et al., 2016	Церебролізин	35 — Церебролізин 35 — плацебо	Проспективне багаточентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами	Церебролізин 30 мл/добу або плацебо протягом 21 доби	Оцінка Фугла-Майєра	Інсултна шкала Національного інституту здоров'я (NIHSS)	Не було виявлено вірогідної різниці між двома групами FMA: 42 — Церебролізин, 42,2 — плацебо NIHSS: 8,4 — Церебролізин, 7 — плацебо
Xue et al., 2016	Церебролізин проти DL-3-п-бутілфталіду (NBP)	20 — Церебролізин 20 — плацебо 20 — NBP	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження	Внутрішньовенне введення NBP, Церебролізину або плацебо протягом 10 діб	Інсултна шкала Національного інституту здоров'я (NIHSS) та індекс Бартел (BI)	–	NIHSS на 21-шу добу: нижчі бали в групах Церебролізину та NBP BI на 21-шу добу; вищі бали в групах Церебролізину та NBP

Закінчення табл. 1							
1	2	3	4	5	6	7	8
Muresanu et al., 2015	Церебролізин + стандартна реабілітаційна програма	104 — Церебролізин 104 — плацебо	Перспективне багатогрупове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами	Церебролізин (30 мл/добу) або плацебо (фізіологічний розчин) один раз на день протягом 21 дня, починаючи з 24-ї до 72-ї години після початку інсульту + стандартна реабілітаційна програма протягом 21 дня	Тест оцінки функції руки (ARAT)	Модифікована шкала Ренкіна (mRS)	ARAT на 90-ту добу: підвищення у 92,3 % пацієнтів у групі Церебролізину/84,2 % у групі плацебо mRS: показник 0–1 у 42,3 % пацієнтів групи Церебролізину/14,9 % — плацебо
Guekht et al., 2015	Церебролізин	120 — Церебролізин 120 — плацебо	Перспективне багатогрупове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами	Церебролізин (30 мл/добу) або плацебо (фізіологічний розчин)	Тест оцінки функції руки	Швидкість ходи, дрібна моторика, загальний неврологічний статус, інвалідність, якість життя, неглект	Не було вірогідного покращення жодної кінцевої точки через 90 днів у групі Церебролізину. Було покращення показників через 90 днів у групі плацебо у разі їх легкого порушення на вищому рівні
Razei et al., 2014	Церебролізин	23 — Церебролізин 23 — плацебо	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження	Церебролізин (30 мл), розведений у фізіологічному розчині, щодня або окремо фізіологічний розчин на додаток до 100 мг аспірину щодня протягом 10 днів	Інсультина шкала Національного інституту здоров'я (NIHSS)	Середня швидкість кровотоку та індекс пульсації церебральних артерій (PI)	NIHSS на 60-ту та 90-ту добу: нижчі значення в групі Церебролізину Середня швидкість кровотоку на 30-ту добу: вище в групі плацебо, медіана = 53, Церебролізин — медіана = 45 PI нижче в групі Церебролізину 0,85/плацебо 1,1
Lang et al., 2013	Церебролізин + альтеплаза	60 — Церебролізин 59 — плацебо	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження	Церебролізин (30 мл) або плацебо (через 1 годину після тромболітичної терапії), починаючи протягом 3 годин після появи симптомів, 10 днів поспіль	Модифікована шкала Ренкіна (mRS)	Інсультина шкала Національного інституту здоров'я (NIHSS), шкала результатів Глазго (GOS), індекс Бартел (BI)	mRS на 90-ту добу: без вірогідного покращення в групі Церебролізину проти плацебо NIHSS, GOS, BI: без вірогідного покращення в групі Церебролізину проти плацебо
Heiss et al., 2012	Церебролізин	529 — Церебролізин 541 — плацебо	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження	30 мл Церебролізину щодня або плацебо (фізіологічний розчин) у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 10 днів на додаток до аспірину (100 мг щодня)	Модифікована шкала Ренкіна (mRS), інсультина шкала Національного інституту здоров'я (NIHSS), індекс Бартел (BI)	Аналіз відповідей та глобальний тест	NIHSS на 90-ту добу: покращення на 6 в групі Церебролізину/5 плацебо BI: 30 для обох груп mRS: 2 для обох груп Глобальний тест MW = 0,50, CI = 0,46

Крім того, спостерігалася тенденція до зниження кількості СПЯ у підгрупі Церебролізину серед пацієнтів з інсультом середнього та важкого ступеня порівняно з плацебо [46].

Нарешті, в іншому систематичному огляді оцінювали переваги Церебролізину при лікуванні гострого ішемічного інсульту та потенційні ризики, які може викликати препарат під час лікування. За результатами огляду було зроблено висновок, що Церебролізін майже не впливає на ризик смерті з будь-якої причини після ішемічного інсульту, загальну кількість пацієнтів із СПЯ, кількість летальних СПЯ і загальну кількість пацієнтів, які мали менше СПЯ. Стосовно комбінації Церебролізину та стандартної терапії в огляді повідомляється про збільшення кількості пацієнтів із нелетальними СПЯ порівняно з групами, які отримували стандартну терапію (окремо або з плацебо) (4 дослідження — 1435 пацієнтів). Також в результатах огляду не знайшлося достатніх доказів щодо ризику смертності та потреби в безперервному догляді після закінчення досліджень [47].

Таким чином, у дослідженнях безпеки Церебролізину не було зареєстровано вірогідних відмінностей порівняно з плацебо щодо побічних ефектів (серйозних або летальних). Крім того, не встановлено вірогідних змін життєво важливих і лабораторних показників.

4. Оглядові дослідження ефективності

Часто застосування будь-якого препарату аналізується з точки зору ефективності клініцистами та чиновниками. Однією з відмінностей між такими концепціями є те, що дослідження ефективності (пояснювальні дослідження) намагаються отримати очікуваний результат за ідеальних умов. З іншого боку, дослідження ефективності (прагматичні дослідження) спрямовані на кількісне визначення ступеня позитивного ефекту в контексті обставин реальної практики. У зв'язку з цим важливо визнати, що дизайн дослідження та гіпотези досліджень ефективності розроблені з урахуванням звичайної клінічної практики та результатів, які планується отримати в клінічних умовах [48]. За допомогою Pubmed був проведений докладний аналіз літератури з акцентом на обсерваційні дослідження ефективності Церебролізину при інсульті. Було виявлено дуже мало спостережних досліджень; найбільш важливі з них подані нижче.

Ретроспективне дослідження ефективності Церебролізину при постінсультній спастичності проведено на 50 хворих (23 у групі Церебролізину та 27 у групі контролю). Церебролізін застосовували внутрішньом'язово по 10 мл/добу протягом 30 днів. Крім того, в обох групах мінімум 2 рази на тиждень використовували стандартизований комплекс фізичної та окупайної реабілітаційної терапії. На 30-й день оцінювали ефективність лікування за модифікованою шкалою Ешворта (MAS), за допомогою мануального м'язового тестування (ММТ) та за модифікованою шкалою Ренкіна. Церебролізін виявився безпечним і

ефективним; він продемонстрував вірогідне зменшення спастичності кінцівок порівняно з контрольною групою. У групі Церебролізину також відбувалося покращення загальної функції та показників м'язової сили [49].

В обсерваційному ретроспективному дослідженні, проведеному Kim та співавт., оцінювалася ефективність впливу Церебролізину на стан свідомості у пацієнтів, які перенесли інсульт та були у стані мінімальної свідомості. Протягом 3 років в це дослідження було включено 75 пацієнтів з ішемічним та/або геморагічним інсультом, ступінь свідомості яких за шкалою одужання після коми (CRS-R) був мінімальним. Основну групу становили пацієнти, які отримували Церебролізін 10 мл в/в протягом мінімум 20 днів; контрольну групу становили пацієнти, яким не вводили Церебролізін. Крім того, пацієнти проходили програму реабілітації — лікувальну фізкультуру та окупайну терапію. Оцінку стану пацієнтів за шкалою CRS-R проводили під час виписки (~ 2 місяці) — було продемонстровано вірогідне покращення показників. Крім того, не було виявлено проблем з безпекою досліджуваного препарату [50]. Як ми встановили під час огляду літературних джерел, найбільш вірогідними були інтервенційні дослідження.

5. Дослідження «вартість — ефективність»

Окрім серйозних фізичних та когнітивних порушень, інсульт також спричиняє величезний економічний тягар у всьому світі. На інсульт припадає близько 3–4 % загальних витрат на охорону здоров'я в західних країнах [51]. Грунтуючись на нещодавньому систематичному огляді Rochman та співавт., було зазначено, що прямі медичні витрати становлять 86,2 %, а загальні — 13,8 % [52]. Ці витрати включають ліки, які відіграють величезну роль у терапії інсульту.

Аналіз економічної ефективності (АЕЕ) є надійним інструментом для зацікавлених сторін системи охорони здоров'я, які оцінюють цінність (що характеризується витратами та результатами протягом попередньо визначеного періоду часу) фармакологічної терапії [53, 54]. АЕЕ зазвичай супроводжується аналізом впливу на бюджет (ВІА), який оцінює, наскільки доступним є фармакологічне втручання в системі з обмеженими ресурсами, перед процесом затвердження або відшкодування. Враховуючи високу конкуренцію за обмежені фінансові кошти в кожній країні та особливості національних систем страхування, АЕЕ та ВІА рекомендується проводити для кожного альтернативного втручання [54]. Економічна ефективність фармакологічної терапії Церебролізином або її вплив на національні бюджети охорони здоров'я оцінювали в деяких дослідженнях.

Метою роботи Kulikov, Abdrashitova та співавт. було оцінити економічну ефективність Церебролізину порівняно зі стандартною терапією для пацієнтів з діагнозом «інсульт середнього та важкого ступеня». Результати показали економічні переваги Церебролізину, оскільки співвідношення ціни та ефективності було меншим (6920 євро), ніж таке у разі застосування стан-

дартної терапії (9287 євро) [55]. Kulikov, Abdrashitova та співавт. з 2015 року також розробляють додатковий аналіз впливу на бюджет, який показав, що у разі застосування Церебролізину прямі витрати, пов'язані з медичною допомогою (стаціонарна та амбулаторна допомога, фармакотерапія, невідкладна допомога та нейрореабілітація), та непрямі витрати (втрата здатності до праці, перебування на лікарняному, інвалідність і смерть) є нижчими. Витрати на менеджмент пацієнтів з інсультом, включених в групу Церебролізину, були зменшені на 1314 євро порівняно з сумою витрат пацієнтів, які отримували стандартну терапію (7552 євро) [56]. Walter та співавт. показали, що у пацієнтів з діагнозом «гострий ішемічний гемісферний інсульт», які отримували комбінацію альтеплази та Церебролізину, повідомлялося про нижчі витрати (61 468,67 євро) порівняно з пацієнтами, які отримували лише альтеплазу. Стратегія лікування із застосуванням нейропротекторів знижує витрати, пов'язані з доглядом за пацієнтами з гострою ішемією та за мешканцями будинків престарілих [57].

Незважаючи на те, що досліджень небагато, можна стверджувати, що Церебролізін є економічно ефективним і має потенціал для зменшення економічного тягаря на національні бюджети як стандартне лікування пацієнтів із різним ступенем тяжкості інсульту [55, 56], а також в комбінації з іншими фармакологічними засобами (наприклад, з альтеплазою) [57] у країнах з різними типами медичного страхування [58, 59].

6. Церебролізін рекомендований в настановах

Церебролізін згадується в різних настановах як рекомендований до застосування в гострій фазі інсульту, а також у хронічній фазі завдяки доказам його позитивної ролі у постінсультній реабілітації [46]. У 2020 році Церебролізін було рекомендовано в «Клінічному довіднику із реабілітації після інсульту» для застосування в реабілітації верхньої кінцівки з геміплегією. Зверталася увага на позитивну роль Церебролізину у покращенні рухової функції, спритності та впевненості в собі під час повсякденної діяльності. Рекомендація ґрунтувалася на рандомізованих контрольованих дослідженнях із в/в застосуванням Церебролізину в дозі 30 мл на 70 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу протягом 3 тижнів у поєднанні з фізичною або окупаційною терапією, або в тій самій дозі та з тим самим способом введення, що й раніше, але протягом 6 тижнів у поєднанні зі стандартною реабілітаційною терапією [60].

В оновленій в 2020 році настанові Німецького товариства нейрореабілітації щодо реабілітації паретичної верхньої кінцівки Церебролізін був рекомендований як частина фармакологічної реабілітації у пацієнтів після інсульту з ураженням верхньої кінцівки і порушенням моторики. Згідно з настановою, Церебролізін слід призначати в гострій і підгострій фазі інсульту пацієнтам із вираженим руховим дефіцитом верхньої кінцівки, в ідеалі через 24–72 години після інсульту, внутрішньовенно, щодня протягом 21 доби (за умови доброї пере-

носимості). Метою застосування Церебролізину є відновлення рухової функції верхніх кінцівок і загальне функціональне поліпшення разом із реабілітацією. На сьогодні Церебролізін схвалений в Австрії [61].

Настанови Європейської академії неврології та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств 2021 року щодо фармакологічної підтримки під час ранньої рухової реабілітації після гострого ішемічного інсульту рекомендують використовувати два фармакологічні засоби, а саме Церебролізін і циталопрам. Церебролізін рекомендовано як фармакологічне доповнення до заходів ранньої рухової реабілітації при гострому інсульті у дозі 30 мл/добу в/в протягом мінімум 10 днів [62]. На основі доказів щодо ролі та ефективності Церебролізину при гострому інсульті були розроблені рекомендації робочою групою, до складу якої входили представники Європейської академії неврології (EAN) та Європейської федерації нейрореабілітації (EFNR) та фахівці з 6 європейських країн [62]. Для класифікаційної шкали було застосовано 6 метааналізів: первинними та вторинними були показники раннього рухового відновлення через 30 і 90 днів. Для характеристики профілю безпеки під час створення рекомендацій враховувалися неврологічний статус та загальний функціональний результат через 30 і 90 днів. При отриманні даних проводився метааналіз [62].

У Рекомендаціях АНА/ASA 2019 з раннього менеджменту пацієнтів з гострим ішемічним інсультом (оновлення 2019 року Рекомендацій 2018) аспекти нейропротективної терапії коротко викладені в розділі «Загальна підтримуюча терапія та невідкладна допомога». Незважаючи на те, що у разі застосування нейропротекторних препаратів був рівень доказовості А, не брався до уваги позитивний вплив на стан пацієнта, тому клас рекомендацій визначався як III. З цієї причини в настанові не рекомендується застосування будь-яких медикаментозних і немедикаментозних засобів з передбачуваною нейропротекторною активністю в гострій фазі ішемічного інсульту. Однак жодне рандомізоване контрольоване дослідження Церебролізину не було включено в процес оцінки, який охоплював лише інфузію високих доз альбуміну та магнію [63]. Подібний підхід до рекомендацій з фармакологічного втручання після інсульту та сприяння нейрореабілітації використовувався у рекомендаціях АНА/ASA щодо реабілітації та відновлення після інсульту 2016 року [64].

7. Висновки

Враховуючи високу частоту та несприятливий прогноз гострого ішемічного інсульту, життєво важливо знайти ефективні лікарські засоби, які допоможуть людям із цим захворюванням покращити неврологічні та когнітивні функції. З огляду на складний патофізіологічний каскад, пов'язаний з ішемією головного мозку, ключовим підходом до лікування має бути мультимодальний підхід, спрямований на різні критичні механізми. Препарати, які проявляють ендogenous активність, слід вважати основними складовими терапії, спрямованої на захист і відновлення мозку у разі го-

строго ураження. Потенціал для дії цих фармакологічних засобів розгортається на рівні ДНК, з активацією синергічних молекулярних механізмів, які забезпечують реінтеграцію гомеостазу пошкоджених неврологічних тканин [5]. Мультимодальна та плейотропна дія Церебролізину призводить до негайної нейропротекції та тривалої регенерації [9]. Суттєвою перевагою цього нейропротекторного препарату є те, що він може бути широко використаний без відповідних обмежень. Крім того, для введення Церебролізину не існує обмежень у часі, він демонструє високий профіль безпеки та добре переноситься. Не менш важливо, що існує значна кількість доказів того, що Церебролізін захищає мозок від впливу ішемічного каскаду та підтримує весь процес реорганізації нейронів [10, 13].

Пластичність мозку є найважливішим процесом синаптичного феномена, який в основному є стимул-залежним. Відновлення після інсульту — це трудомісткий і складний процес, у якому конкретні великі ураження головного мозку вимагають не тільки нових анатомічних субстратів, але й відновлення або створення нових мережевих зв'язків. Важливо розуміти, що інсульт — це не лише регіонарне ураження зони ішемії; у процес залучені нейронні мережі усього мозку, що призводить до широкого спектра дисфункцій та інвалідності [5]. У той же час для функціонального результату після інсульту найважливіше значення має гостра реабілітація з акцентом на терміни та інтенсивність. Хоча рання мобілізація після інсульту рекомендована в клінічних настановах, вона залишається суперечливою, оскільки за умов високої інтенсивності може завдати шкоди [64].

Неврологічні розлади є серйозним тягарем у всьому світі, з регіональною варіабельністю. На жаль, незалежно від регіону, частота інсульту переважає. Метою медичного втручання при інсульті, починаючи від первинної профілактики і закінчуючи невідкладним лікуванням, госпіталізацією, вторинною профілактикою та реабілітацією, є зниження частоти інсульту, інвалідності та смертності [62]. Вирішальну роль належної ранньої моторної реабілітації для зменшення виснажливих наслідків інсульту може доповнити фармакологічна підтримка [13, 60–62]. Потрібна подальша робота, особливо над розумінням балансу між збуджувачими та гальмівними сигналами, визначенням впливу на них травми та, звичайно, ідентифікацією тих ланцюгів, які можуть ефективно контролювати та підтримувати рівновагу. Такий рівень інформації сприяв би точному модулюванню нейронної мережі, що призвело б до активації локалізованого механізму пластичності, зберігаючи при цьому стабільність в інших ділянках мозку [65].

Церебролізін робить свій внесок в арсенал фармакологічних препаратів, який мають у своєму розпорядженні клініцисти в багатьох країнах світу [9, 10, 13]. Незважаючи на достатню кількість наукових літературних джерел щодо ефективності та безпеки застосування Церебролізину в комплексі нейрореабілітації після інсульту, деякі обмеження клінічних досліджень (напри-

клад, малий розмір вибірки) вимагають додаткового вивчення препарату у великих високоякісних підтверджуючих дослідженнях, а також проведення клінічних досліджень та дослідження економічної ефективності [4, 35–43]. Удосконалення цієї сукупності доказів у майбутньому вплине на поточні рекомендації клінічних настанов щодо застосування Церебролізину після ішемічного інсульту [60–62].

Список літератури

1. Chugh C. *Acute Ischemic Stroke: Management Approach*. Indian J. Crit. Care Med. Peer-Rev. Off. Publ. Indian Soc. Crit. Care Med. 2019. 23. S140-S146.
2. Warburton E., Alawneh J.A., Clatworthy P.L., Morris R.S. *Stroke Management*. BMJ Clin. Evid. 2011. 6. 201.
3. Phipps M.S., Cronin C.A. *Management of Acute Ischemic Stroke*. BMJ. 2020. 368. l6983.
4. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenaru O., Popescu C.D., Vester J.C., Rahlf V.W., Doppler E., Meier D., Moessler H., et al. *Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial*. Stroke. 2016. 47. 151-159.
5. Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T. *Towards a Roadmap in Brain Protection and Recovery*. J. Cell. Mol. Med. 2012. 16. 2861-2871.
6. Teng H., Li C., Zhang Y., Lu M., Chopp M., Zhang Z.G., Melcher-Mourgas M., Fleckenstein B. *Therapeutic effect of Cerebrolysin on reducing impaired cerebral endothelial cell permeability*. Neuroreport. 2021. 32. 359-366.
7. Carey L., Walsh A., Adikari A., Goodin P., Alahakoon D., De Silva D., Ong K.L., Nilsson M., Boyd L. *Finding the Intersection of Neuroplasticity, Stroke Recovery, and Learning: Scope and Contributions to Stroke Rehabilitation*. Neural. Plast. 2019. 2019. 5232374.
8. Muresanu D.F. *Management of Acute Stroke: Neuroprotection*. In: Stroke. Bornstein N.M., Ed. Karger: Basel, Switzerland, 2009. P. 128-136.
9. Muresanu D.F., Strilciuc S., Stan A. *Current Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke: Challenges and Opportunities*. CNS Drugs. 2019. 33. 841-847.
10. Muresanu D.F. *Neuroprotection and neuroplasticity — A holistic approach and future perspectives*. J. Neurol. Sci. 2007. 257. 38-43.
11. Muresanu D.F. *Neuroplasticity and Neurorecovery*. In: Stroke. Bornstein N.M., Ed. Karger: Basel, Switzerland, 2009. P. 37-49.
12. Puderbaugh M., Emmady P.D. *Neuroplasticity*. In: StatPearls. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.
13. Brainin M. *Cerebrolysin: A Multi-Target Drug for Recovery after Stroke*. Expert Rev. Neurother. 2018. 18. 681-687.
14. Brunet A., Datta S.R., Greenberg M.E. *Transcription-Dependent and -Independent Control of Neuronal Survival by the PI3K-Akt Signaling Pathway*. Curr. Opin. Neurobiol. 2001. 11. 297-305.
15. Hutter-Paier B., Grygar E., Fruhwirth M., Temmel I., Windisch M. *Further evidence that Cerebrolysin® protects cortical neurons from neurodegeneration in vitro*. J. Neural Transm. Suppl. 1998. 53. 363-372.
16. Iseda T., Nishio T., Kawaguchi S., Kawasaki T., Wakisaka S. *Spontaneous Regeneration of the Corticospinal Tract after Transection in Young Rats: Collagen Type IV Deposition and Astrocytic Scar in the*

Lesion Site Are Not the Cause but the Effect of Failure of Regeneration. *J. Comp. Neurol.* 2003. 464. 343-355.

17. Masliah E., Diez-Tejedor E. The Pharmacology of Neurotrophic Treatment with Cerebrolysin: Brain Protection and Repair to Counteract Pathologies of Acute and Chronic Neurological Disorders. *Drugs Today.* 2012. 48. 3-24.

18. Wu H.-Y., Yuen E.Y., Lu Y.-F., Matsushita M., Matsui H., Yan Z., Tomizawa K. Regulation of N-Methyl-D-Aspartate Receptors by Calpain in Cortical Neurons. *J. Biol. Chem.* 2005. 280. 21588-21593.

19. Kotter M.R., Setzu A., Sim F.J., Van Rooijen N., Franklin R.J.M. Macrophage Depletion Impairs Oligodendrocyte Remyelination Following Lysolecithin-Induced Demyelination. *Glia.* 2001. 35. 204-212.

20. Windhagen A., Newcombe J., Dangond F., Strand C., Woodroffe M.N., Cuzner M.L., Hafler D.A. Expression of Costimulatory Molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and Interleukin 12 Cytokine in Multiple Sclerosis Lesions. *J. Exp. Med.* 1995. 182. 1985-1996.

21. Hardingham G.E., Arnold F.J., Bading H. A calcium microdomain near NMDA receptors: On switch for ERK-dependent synapse-tonucleus communication. *Nat. Neurosci.* 2001. 4. 565-566.

22. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging Neuroprotective Strategies for the Treatment of Ischemic Stroke: An Overview of Clinical and Preclinical Studies. *Exp. Neurol.* 2021. 335. 113518.

23. Kandel E. *Principles of Neural Science.* 5th ed. Appleton and Lange; McGraw Hill: New York, NY, USA, 2006.

24. Auriel E., Bornstein N.M. Neuroprotection in acute ischemic stroke-current status. *J. Cell. Mol. Med.* 2010. 14. 2200-2202.

25. Chen H., Tung Y.-C., Li B., Iqbal K., Grundke-Iqbal I. Trophic Factors Counteract Elevated FGF-2-Induced Inhibition of Adult Neurogenesis. *Neurobiol. Aging* 2007. 28. 1148-1162.

26. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L., Zhang R., Zhang L., Lu M., Szalad A., Doppler E., Hitzl M., et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J. Neurosci. Res.* 2010. 88. 3275-3281.

27. Wronski R., Tompa P., Hutter-Paier B., Crailsheim K., Friedrich P., Windisch M. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the intracellular Calcium Ca⁺⁺-dependent protease, calpain. *J. Neural Transm.* 2000. 107. 145-157.

28. Sugita Y., Kondo T., Kanazawa A., Itou T., Mizuno Y. Protective effect of FPF 1070 (Cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil-detection of hydroxyl radicals with salicylic acid. *No Shinkei = Brain Nerve.* 1993. 45. 325-331.

29. Alvarez X.A., Lombardi V.R.M., Fernandez-Novoa L., Garda M., Sampedro C., Cagiao A., Cacabelos R., Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: A potential mechanism of neuroprotection. *J. Neural Transm.* 2000. 59. 281-292.

30. Hutter-Paier B., Grygar E., Windisch M. Death of cultured telencephalon neurons induced by glutamate is reduced by the peptide derivative Cerebrolysin. *J. Neural Transm.* 1996. 47. 267-273.

31. Rockenstein E., Adame A., Mante M., Moessler H., Windisch M., Masliah E. The neuroprotective effects of Cerebrolysin trade mark in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with improved behavioral performance. *J. Neural Transm.* 2003. 110. 1313-1327.

32. Rockenstein E., Mante M., Adame A., Crews L., Moessler H., Masliah E. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2007. 113. 265-275.

33. Jin Y., Barnett A., Zhang Y., Yu X., Luo Y. Poststroke sonic hedgehog agonist treatment improves functional recovery by enhancing neurogenesis and angiogenesis. *Stroke.* 2017. 48. 1636-1645.

34. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S., Wang L., Szalad A., Lu M., Wei M., Cui Y., Zhang Z.G. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke.* 2013. 44. 1965-1972.

35. Tran L., Alvarez X.A., Le H.-A., Nguyen D.-A., Le T., Nguyen N., Nguyen T., Nguyen T., Vo T., Tran T., et al. Clinical Efficacy of Cerebrolysin and Cerebrolysin plus Nootropics in the Treatment of Patients with Acute Ischemic Stroke in Vietnam. *CNS Neurol. Disord. — Drug Targets.* 2021. 20. 281-292.

36. Chang W.H., Lee J., Shin Y.-I., Ko M.-H., Kim D.Y., Sohn M.K., Kim J., Kim Y.-H. Cerebrolysin Combined with Rehabilitation Enhances Motor Recovery and Prevents Neural Network Degeneration in Ischemic Stroke Patients with Severe Motor Deficits. *J. Pers. Med.* 2021. 11. 545.

37. Chang W.H., Park C., Kim D.Y., Shin Y.-I., Ko M.-H., Lee A., Jang S.Y., Kim Y.-H. Cerebrolysin Combined with Rehabilitation Promotes Motor Recovery in Patients with Severe Motor Impairment after Stroke. *BMC Neurol.* 2016. 16. 31.

38. Xue L.-X., Zhang T., Zhao Y.-W., Geng Z., Chen J.-J., Chen H. Efficacy and Safety Comparison of DL-3-n-Butylphthalide and Cerebrolysin: Effects on Neurological and Behavioral Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *Exp. Ther. Med.* 2016. 11. 2015-2020.

39. Guekht A., Heiss D., Gusev E., Vester J., Doppler E., Muresanu D. Cerebrolysin and Recovery after Stroke (CARS 2): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Clinical Study. *J. Neurol. Sci.* 2015. 357. e103.

40. Rezaei Y., Amiri-Nikpour M.R., Nazarbaghi S., Ahmadi-Salmasi B., Mokari T., Tahmtan O. Cerebrolysin Effects on Neurological Outcomes and Cerebral Blood Flow in Acute Ischemic Stroke. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. 10. 2299.

41. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D. A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial about Safety and Efficacy of Combined Treatment with Alteplase (Rt-PA) and Cerebrolysin in Acute Ischaemic Hemispheric Stroke. *Int. J. Stroke.* 2013. 8. 95-104.

42. Stan A., Birle C., Blesneag A., Iancu M. Cerebrolysin and Early Neurorehabilitation in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study. *J. Med. Life.* 2017. 10. 216-222.

43. Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Stroke.* 2012. 43. 630-636.

44. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J., Heiss W.-D., Gusev E., Homberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Muresanu D. Safety and Efficacy of Cerebrolysin in Early Post-Stroke Recovery: A Meta-Analysis of Nine Randomized Clinical Trials. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 2018. 39. 629-640.

45. Guekht A., Vester J., Heiss W.-D., Gusev E., Hoemberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Doppler E., Winter S., et al. Safety and Efficacy of Cerebrolysin in Motor Function Recovery after Stroke: A Meta-Analysis of the CARS Trials. *Neurol. Sci.* 2017. 38. 1761-1769.

46. Strliciu S., Vecsei L., Boering D., Praznikar A., Kaut O., Riederer P., Battistin L. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials. *Pharmaceuticals.* 2021. 14. 1297.

47. Ziganshina L.E., Abakumova T., Hoyle C.H. Cerebrolysin for Acute Ischaemic Stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. 7. CD007026.

48. Gartlehner G. *Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Reviews*; Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD, USA, 2006.
49. Martinez R.M. *Efficacy of Cerebrolysin in the Reduction of Spasticity during Stroke Rehabilitation. J. Med. Life. 2017. 10. 161-166.*
50. Kim J.Y., Kim H.J., Choi H.S., Park S.Y., Kim D.Y. *Effects of Cerebrolysin® in Patients With Minimally Conscious State After Stroke: An Observational Retrospective Clinical Study. Front. Neurol. 2019. 10. 803.*
51. Katan M., Luft A. *Global Burden of Stroke. Semin. Neurol. 2018. 38. 208-211.*
52. Rochmah T.N., Rahmawati I.T., Dahlui M., Budiarto W., Bilqis N. *Economic Burden of Stroke Disease: A Systematic Review. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2021. 18. 7552.*
53. Hay J.W., Smeeding J., Carroll N.V., Drummond M., Garrison L.P., Mansley E.C., Mullins C.D., Mycka J.M., Seal B., Shi L. *Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost Effectiveness Analyses: Issues and Recommendations: The ISPOR Drug Cost Task Force Report — Part I. Value Health. 2010. 13. 3-7.*
54. Mauskopf J.A., Sullivan S.D., Annemans L., Caro J., Mullins C.D., Nuijten M., Orlewska E., Watkins J., Trueman P. *Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Budget Impact Analysis. Value Health. 2007. 10. 336-347.*
55. Kulikov A., Abdrashitova G. *Cost-Effectiveness Analysis of Cerebrolysin In The Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke Moderate and Severe Degrees of Severity In The Russian Federation. Value Health. 2015. 18. A705.*
56. Kulikov A., Abdrashitova G. *Budget Impact Analysis of Cerebrolysin In The Treatment of Acute Ischemic Stroke of Moderate and Severe Degrees of Severity In The Russian Federation. Value Health. 2015. 18. A699.*
57. Walter E., Bauer M., Ressler S. *Cost-Effectiveness Of Combined Treatment With Alteplase (Rt-Pa) And Cerebrolysin In Acute Ischemic Hemispheric Stroke In Austria. Value Health. 2015. 18. A390.*
58. European Observatory of Health Systems and Policies Austria HiT. 2018. Available online: <https://www.euro.who.int/en/about-us/partners/observatory-old/publications/health-system-reviews-hits/full-list-of-country-hits/austria-hit-2018> (accessed on 12 January 2022).
59. Russian Federation Russian Federation: *Health System Review. 2011. Available online: https://eurohealthobservatory.who.int/publications/i/russian-federation-health-system-review-2011* (accessed on 12 January 2022).
60. Teasell R., Hussein N., Mirkowski M., Vanderlaan D., Saikaley M., Longval M., Iruthayarajah J. *Stroke Rehabilitation Clinician Handbook*; Heart and Stroke Foundation: London, ON, Canada, 2020.
61. Platz T., Theodoroff K., Mehrholz J. *S3 Guideline Rehabilitation Therapy for Arm Paresis after Stroke of the DGNR Long Version*; Springer: Greifswald, Germany, 2020.
62. Beghi E., Binder H., Birle C., Bornstein N., Diserens K., Groppe S., Homberg V., Lisnic V., Pugliatti M., Randall G., et al. *European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. Eur. J. Neurol. 2021. 28. 2831-2845.*
63. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., et al. *Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019. 50. e344-e418.*
64. Winstein C.J., Stein J., Arena R., Bates B., Cherney L.R., Cramer S.C., Deruyter F., Eng J.J., Fisher B., Harvey R.L., et al. *Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016. 47. e98-e169.*
65. Nagappan P.G., Chen H., Wang D.-Y. *Neuroregeneration and Plasticity: A Review of the Physiological Mechanisms for Achieving Functional Recovery Postinjury. Mil. Med. Res. 2020. 7. 30.*

Оригінал статті надруковано
в J. Clin. Med. 2022. 11(5). 1273.
<https://doi.org/10.3390/jcm11051273> ■

Dafin F. Muresanu^{1, 2}, Livia Livinț Popa^{1, 2}, Diana Chiră¹, Victor Dăbălă^{1, 2}, Elian Hapca^{1, 2}, Irina Vlad^{1, 2}, Vitalie Văcăraș^{1, 2}, Bogdan Ovidiu Popescu³, Răzvan Cherecheș⁴, Ștefan Strilciuc^{1, 2}, Michael Brainin⁵

¹RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

²Department of Neuroscience, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

³Department of Neuroscience, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

⁴Department of Public Health, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania

⁵Department of Clinical Neurosciences and Preventive Medicine, Danube University Krems, Krems, Austria

Role and impact of Cerebrolysin for ischemic stroke care

Abstract. Stroke is still a significant health problem that affects millions of people worldwide, as it is the second-leading cause of death and the third-leading cause of disability. Many changes have occurred in the treatment of acute ischemic stroke. Although the innovative concepts of neuroprotection and neurorecovery have been vigorously investigated in a substantial number of clinical studies in the past, only a few trials managed to increase the number of promising outcomes with regard to the multidimensional construct of brain protection and rehabilitation. In terms of pharmacological therapies with proven benefits in the post-ischemic process, drugs with neurorestorative properties are thought to be effective in both the acute and chronic phases of stroke. One significant example is

Cerebrolysin, a combination of amino acids and peptides that mimic the biological functions of neurotrophic factors, which has been shown to improve outcomes after ischemic stroke, while preserving a promising safety profile. The purpose of this paper is to offer an overview on the role and impact of Cerebrolysin for ischemic stroke care, by touching on various aspects, from its complex, multimodal and pleiotropic mechanism of action, to its efficacy and safety, as well as cost effectiveness.

Keywords: stroke; Cerebrolysin; early motor rehabilitation; ischaemic stroke; neurorehabilitation; neuroprotection; neurotrophic activity; neuroplasticity; thrombolysis; recovery; cerebrovascular disorders; brain diseases; neuroprotective agents; protective agents

УДК 612.017.1:616-008]:577.164.17:577.121

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.4.2022.959>

Мальцев Д.В., Натрус Л.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Концепція імунопатогенезу енцефалопатії у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, та потенційні терапевтичні напрямки

Резюме. Аналітичний огляд підсумовує результати власних досліджень у поєднанні із прогресивними поглядами сучасних наукових шкіл щодо актуальної проблеми у світі — діагностики і лікування дітей із розладами спектра аутизму. Отримані дані дозволили сформулювати наукову концепцію імунопатогенезу енцефалопатії у дітей, яка описує найбільш ймовірний сценарій патологічних подій, починаючи з появи патогенних поліморфних замін нуклеотидів у геномі плода і закінчуючи розвитком клінічних симптомів нейropsychiатричних порушень у дитини. Висунення такої концепції відкриває шлях до розробки алгоритму лікування дітей з розладами спектра аутизму, який раніше не був доступним.

Ключові слова: фолатний цикл, гіпергомоцистеїнемія, поліморфізми, імунodefіцит, енцефалопатія, нейрозапалення, імунотерапія

Розлади спектра аутизму (РАС) у дітей — глобальна проблема, яка є пріоритетною в сучасній дитячій неврології та психіатрії [36]. Розробка дієвих способів лікування РАС неможлива без поглиблення розуміння етіології і патогенезу хвороби. Сьогодні дослідження спрямовані на вивчення нейротропного впливу інфекційних агентів, системної запальної реакції та аутоімунного енцефаліту, асоційованого з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Усі ці шляхи церебрального ушкодження потенційно можуть бути об'єктами терапевтичних втручань з метою досягнення нейропротекторного ефекту.

Зараз не викликає сумнівів факт, що основним чинником, асоційованим з РАС у дітей, є генетичний дефіцит фолатного циклу (ГДФЦ). Таке твердження підкріплене результатами 5 метааналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень [54, 64,

80, 82, 88], а дані ще одного метааналізу вказують на те, що гіпергомоцистеїнемія, специфічний біохімічний феномен саме для ГДФЦ, характерний для дітей з РАС у цілому, тобто є класовою ознакою цієї когорти пацієнтів [41].

Результати клінічних досліджень демонструють, що патогенні поліморфні варіанти генів фолатного циклу (ФЦ) здатні призводити до розвитку клінічних симптомів принаймні трьома шляхами: а) метаболічним, тісно пов'язаним з феноменом гіпергомоцистеїнемії та індукцією оксидативного стресу [27, 34, 41]; б) імунозалежним, пов'язаним з імунною дисфункцією і зумовленим розвитком імунопосередкованих ускладнень [36, 47]; в) генорегуляторним, опосередкованим аномальною дерепресією інших патогенних мутацій/поліморфізмів у геномі носія внаслідок порушення процесів метилювання ДНК [45].

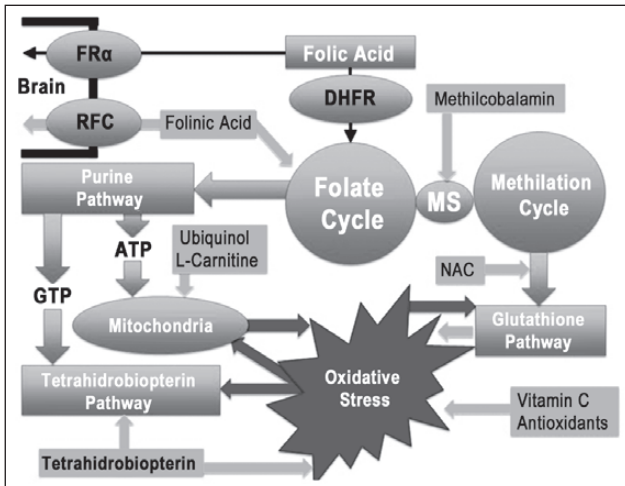


Рисунок 1. Зв'язки циклу фолієвої кислоти з іншими біохімічними циклами в організмі людини (основа генетичної predisпозиції до РАС) (за R. Frye зі співавт.) [35]

Слід брати до уваги, що ФЦ функціонує у нерозривній єдності з іншими біохімічними циклами, такими як цикл метіоніну, редокс-система, пуриновий обмін, цикл жирних кислот та шлях метаболізму, пов'язаний з 4-тетрагідронеоптерином, тому порушення в суміжних біохімічних процесах можуть призводити до подібних клінічних наслідків, що й ГДФЦ (рис. 1) [35].

У даній роботі ми наводимо власний багаторічний досвід спостереження за дітьми дослідної групи (ДГ) з ГДФЦ у кількості 225 осіб віком від 2 до 9 років, у яких відзначалися клінічні прояви РАС, порівняно із контрольною групою (КГ), до якої віднесли 51 психічно здорову дитину аналогічної статі та віку [1–8]. Дослідження були проведені у період з 2010 по 2021 р. на базі Науково-дослідного інституту експериментальної і клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та спеціалізованої нейроімунологічної клініки Vivere. Клінічний діагноз РАС був встановлений висококваліфікованими дитячими психіатрами за критеріями DSM-IV-TR, DSM-V та ICD-10 (атиповий дитячий аутизм, F84.1). Усі дослідження були виконані із дотриманням біоетичних вимог (протокол комісії з біоетики НМУ імені О.О. Богомольця № 140 від 21.12.2020 р.).

Результати власних спостережень та дані сучасної літератури дозволяють стверджувати, що для дітей із ГДФЦ є характерним специфічний **патерн біохімічних змін**, нетиповий для здорових дітей і асоційований саме з патогенними поліморфними замінами нуклеотидів у генах ензимів циклу фолієвої кислоти. Відзначаються гіпергомоцистемія, дефіцит вітамінів (B_6 , B_9 , B_{12} , D_3), гіперкреатиніємія, підвищені сироваткові концентрації лактатдегідрогенази та креатинфосфокінази [5, 15, 56, 102, 107]. Механізм розвитку цих порушень може бути складним і багатокомпонентним, однак усі біохімічні відхилення тісно асоційовані саме з патогенними поліморфізмами генів ФЦ, а їх вираженість залежить від виду, кількості і композиції патогенних замін нуклео-

тидів. Найсприятливішим у біохімічному плані вважається генотип MTHFR C677T, а найтяжчим — генотип із комбінацією всіх чотирьох основних патогенних поліморфізмів MTHFR C677T + MTHFR A1298C + MTR A2756G + MTRR A66G [5].

Так, дефіцит ензимів ФЦ напряду призводить до гіпергомоцистемії [18]. Дисбаланс низки вітамінів викликає порушення всмоктування нутрієнтів у тонкій кишці і розвиток персистуючого імунотропного ентероколіту [37], що віддзеркалюється на харчовій поведінці дитини, відмові або вибірковості їжі [65]. Підвищення сироваткової концентрації креатиніну, лактатдегідрогенази і креатинфосфокінази є наслідком оксидативного стресу [27] через пряму ушкоджуючу дію гомоцистеїну на білки і фосfolіпіди клітин, мітохондріальну дисфункцію [85].

Наведений комплекс біохімічних тестів може бути використаний у діагностичному процесі як для скринінгу ГДФЦ, так і при клінічному моніторингу дітей з РАС, а також вказані біохімічні зсуви можуть бути об'єктом терапевтичних втручань. У метааналізі клінічних досліджень доведено ефективність специфічної метаболічної терапії метилкобаламіном у дозі 64,5–75 мг/кг для корекції біохімічних порушень, індукованих ГДФЦ, і пов'язаного з цим зменшення проявів РАС у дітей [84].

Дані з оцінки імунного статусу дозволяють дійти висновку, що ГДФЦ призводить до розвитку особливих форми первинного імунodefіциту з варіабельним **імунологічним фенотипом**, із переважним залученням NK-, NKT-клітин, CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів, мієлопероксидази фагоцитів, що нерідко комбінуються з дисімуноглобулінемією [6, 86, 87, 103, 104]. Цей імунodefіцит має дисметаболічну природу, оскільки основні його компоненти асоційовані зі специфічними біохімічними порушеннями, характерними для ГДФЦ. Указаний імунodefіцит проявляється у вигляді синдрому зниженої імунорезистентності через брак певних протективних імунних чинників [103, 104] та імунну дизрегуляцію [47, 85] внаслідок дисбалансу, зумовленого дефіцитом компонентів імунної системи з реципрокними властивостями (рис. 2) [6].

Розвиток імуносупресії при ГДФЦ можна пояснити як прямим імунотоксичним впливом гомоцистеїну та креатиніну [18], так і дефіцитом есенціальних вітамінів, необхідних для належного функціонування імунної системи [15]. Важливими можуть бути ознаки мітохондріальної дисфункції, що передбачає енергетичне голодування [85], та порушення обміну пуринових нуклеотидів, яке здатне обмежити проліферативну активність лімфоцитів [35], а також генорегуляторні порушення в локусах імунорезистентності [45]. Тому ми вважаємо, що вищенаведені біохімічні зміни на тлі ГДФЦ є вкрай важливими в індукції механізмів порушення імунної системи організму-хазяїна.

А.А. Mauracher зі співавт. у систематичному огляді, який охоплює результати 186 наукових публікацій, виділяє патерн імунної дизрегуляції, характерний для первинних імунodefіцитів людини, що включає авто-

імунітет (64 %), кишковий синдром (38 %), лімфопроліферацію (36 %) та алергію (34 % випадків) [63].

Таким чином, формується важливе твердження: клінічно імунodefіцит у дітей з РАС проявляється у вигляді пентади імунозалежних церебральних та екстрацеребральних синдромів, що включає інфекційні, алергічні, імунозапальні, автоімунні та онкологічні прояви, які, згідно з постулатами клінічної імунології, є складовими фенотипу первинного імунodefіциту у людей.

На цьому факті ми хочемо зробити акцент і навести докази на користь того, що на тлі ГДФЦ формується специфічний імунний фенотип, який варто розглядати не як наслідок або коморбідний стан при РАС та/або енцефалопатії, а як окрему нозологічну одиницю, генетичну хворобу, яку треба виділити і впровадити у клінічну практику поряд із іншими первинними імунodefіцитами. Для цього у табл. 1 продемонстрована подібність фенотипу ГДФЦ і первинного дефіциту манозов'язувального лектину як приклад захворювання з переважним ураженням природженого імунітету, зумовленого патогенними поліморфними замінами нуклеотидів у гені MBL2.

У контексті розуміння ГДФЦ як самостійної генетичної хвороби людини правильніше говорити не про поліморфні варіанти генів циклу ензимів фолієвої кислоти, а про патогенні мутації, які призводять до чітко окреслених патологічних біохімічних, імунологічних, імунозапальних, інфекційних, автоімунних, нейровізуалізаційних та клінічних проявів [66]. Відповідно до цього, пацієнти із ГДФЦ потребують проведення імунотерапії для компенсації порушень імунного статусу, що доводить успішна апробація комбінованої імунотерапії Пропесом та Інфламафертином для усунення дефіцитів НК- та НКТ-клітин, стану специфічного ГДФЦ-індукованого імунodefіциту, що є першим кроком до розробки ефективних імунотерапевтичних стратегій для зменшення клінічних проявів зниженої імунорезистентності та імунної дизрегуляції у дітей з РАС [59].

З огляду на імунокомпрометованість дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, було встановлено, що для них є характерним **специфічний мікробний спектр** з переважанням інтрацелюлярних опортуністичних та умовно-патогенних вірусних, бактеріальних, грибових та протозойних мікроорганізмів [4, 16, 46, 50, 70, 71, 78, 97]. Виділені чотири групи мікроорганізмів за частотою їх виявлення у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, мають бути враховані в алгоритмі етапного діагностичного мікробіологічного пошуку при плануванні послідовності дій при оцінці мікробного навантаження і визначенні потреби у призначенні протимікробних ліків [4]. За нашими спостереженнями, стрептококова інфекція була пов'язана з гіпо- і дисімуноглобулінемією, а також дефіцитом мієлопероксидази. Кандидоз був асоційований тільки з дефіцитом мієлопероксидази. Токсоплазмоз відзначався при дефіциті CD4+ Т-хелперів та комбінованих порушеннях імунітету. Наслідки природженої CMV-нейроінфекції мали місце тільки при комбінованих порушеннях імунітету [4].

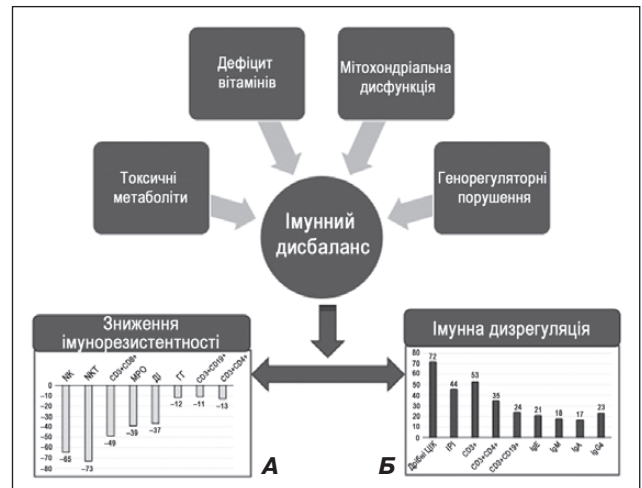


Рисунок 2. Патогенез імунodefіциту, асоційованого з ГДФЦ, з типовим співвідношенням (%) показників імунного статусу у дітей із РАС за даними власних досліджень: А — показники, що демонструють імунodefіцит, Б — підвищення показників на тлі дефіциту компонентів з реципрокними властивостями; НК — натуральні кілерні лімфоцити, МРО — мієлопероксидаза, ДІ — дисімуноглобулінемія, ГГ — гіпогаммаглобулінемія, ЦІК — циркулюючі імунні комплекси, ІРІ — імунорегуляторний індекс

Обґрунтування ролі інфекційного чинника у патогенезі хвороби при ГДФЦ створює передумови для апробації антимікробних стратегій лікування, призначених на підставі персоніфікованої оцінки мікробного профілю пацієнта. Відповідно до цього L.A. Snider зі співавторами здійснили подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне випробування довготривалої профілактичної терапії пеніциліном VK у дозі 250 мг двічі на добу й азитроміцином у дозі 250 мг двічі на добу 1 раз на тиждень протягом 1 року при PANDAS (англ. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections). Продемонстроване зниження частоти загострень стрептококової інфекції на 96 % і зменшення кількості рецидивів PANDAS на 61 % у пацієнтів, які приймали як пеніцилін, так і азитроміцин, порівняно з плацебо [94].

На сьогодні встановлено, що інфекційні агенти є активними компонентами патогенезу **енцефалопатії** у дітей з РАС. Мікроорганізми здатні як справляти прямі пошкоджуючі впливи на паренхіму головного мозку, так і бути залученими до непрямих імуноопосередкованих механізмів церебрального ураження шляхом індукції системного запалення та антимозкового автоімунітету [55, 68]. Прямий пошкоджуючий вплив інфекційних агентів може полягати в індукції енцефалітів і нейродегенеративних процесів [38, 42, 67, 91, 105]. Серед непрямих впливів інфекційних агентів на тканину ЦНС у дітей з РАС слід виділити принаймні два шляхи такого ураження. По-перше, мікроорганізми можуть бути тригерами антимозкового автоімунітету до мієліну [93] та нейронів різних структур головного мозку [22, 36, 40, 98]. За нашими даними, серологічні

Оскільки продемонстровано окремий імунзапальний шлях ураження ЦНС, не пов'язаний безпосередньо з автоімунною реакцією, на наш погляд, точнішим має бути термін «*інфекційно-індукована запальна автоімунна енцефалопатія*». Також можна запропонувати простіші і водночас більш ємні терміни — «*імунозалежна енцефалопатія*» або «*ГДФЦ-індукована енцефалопатія*».

За нашими даними, у пацієнтів з РАС, асоційованими з ГДФЦ, відзначається підвищення сироваткових концентрацій таких прозапальних показників, як ТМ2ПК, ФНП-альфа та ІЛ-6, що вказує на стан системного запалення в організмі цих дітей. Однак ці показники демонструють варіабельність за чутливістю, лабільністю і специфічністю, що передбачає необхідність комплексного аналізу даних [3]. Досліджувані показники асоційовані зі зростанням у сироватці крові індикаторів нейронального пошкодження НСЕ [56] і білка S-100 [109], що підтверджує уявлення щодо ролі системного запалення в індукції енцефалопатії у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, та відкриває шлях до апробації нових стратегій щодо антизапальної нейропротекторної терапії.

Справедливість запропонованої імунозалежної концепції формування енцефалопатії у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, підтверджується клінічною ефективністю імунотерапевтичних втручань, включаючи лікувальні

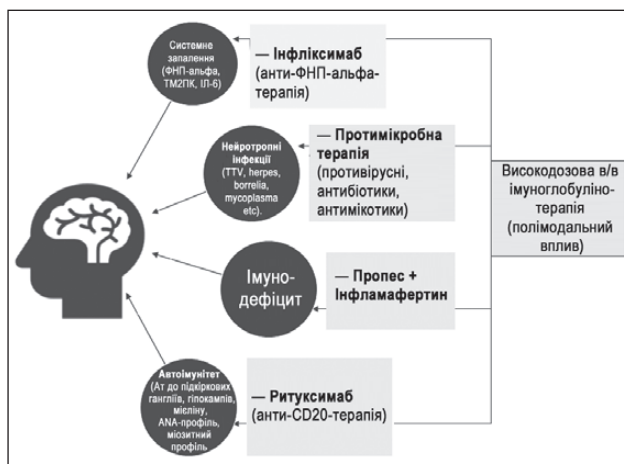


Рисунок 4. Схема імунопатогенезу ГДФЦ-індукованої енцефалопатії та точки прикладення дії апробованих імунотерапевтичних втручань

підходи, спрямовані на досягнення нейропротекції через блокування інфекційних, аутоімунних та імунзапальних шляхів ураження ЦНС. Зокрема, йдеться про застосування інфліксимабу (анти-ФНП-альфа-терапії) для пригнічення ФНП-альфа-індукованого системного запалення і пов'язаного з цим церебрального пошкодження [58], ритуксимабу (анти-CD20-терапії) для пригні-

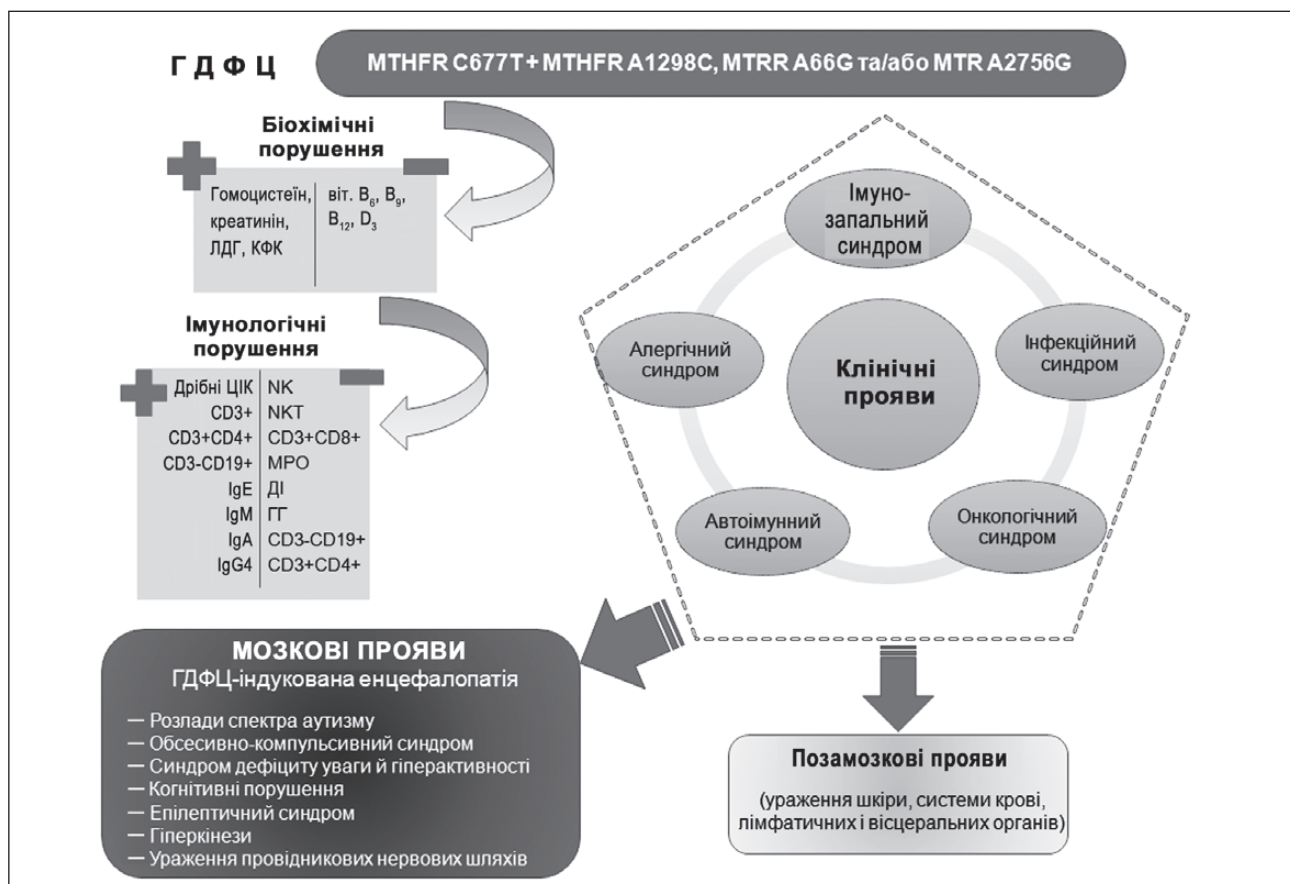


Рисунок 5. Схема механізму розвитку клінічної картини ГДФЦ у дітей з церебральними та екстрацеребральними проявами

чення антицеребрального автоімунітету та зумовленого цією автоагресією пошкодження нейронів ЦНС [1] та нормального в/в імуноглобуліну людини, який чинить інтегральну терапевтичну дію, гальмуючи всі імунозалежні механізми формування енцефалопатії, через протизапальні, антиінфекційні та імунomodуючі властивості [8, 77, 86] (рис. 4).

Формулювання концепції ГДФЦ-індукованої енцефалопатії дозволяє об'єднати всі нейропсихіатричні синдроми в єдине ціле як різні прояви єдиної енцефалопатії зі спільним походженням. Ми вважаємо, що патогенетично не існує морбідних (РАС) та коморбідних (усі інші) психічних розладів, а є різні синдроми ГДФЦ-індукованої енцефалопатії зі спільним походженням, які дають цілісну картину ураження ЦНС у таких дітей (рис. 5). Крім того, у дітей з ГДФЦ-індукованою енцефалопатією відзначаються й екстрацеребральні прояви, такі як симптоми інфекцій [70], кишковий синдром [37], алергічні прояви [96], наслідки автоімунізації до позамозкових автоантигенів [68], онкологічні ураження [30], які іноді можуть бути тяжчими, ніж власне симптоми ураження ЦНС. Ці ознаки не вписуються в ізольовану клінічну картину діагнозу РАС. Отже, на основі власних спостережень та аналізу ми виявили, що в усіх без винятку дітей з РАС на тлі ГДФЦ відзначається ГДФЦ-індуковане мультиорганне полімодальне ураження, тобто патологія всього організму, а не тільки порушення психіки (рис. 5).

Отже, ми впевнені, що правильно розглядати цих пацієнтів як імунокompromетованих осіб з гетерогенною за механізмом розвитку мультиорганною дисфункцією, а не як дітей з РАС, хоча саме поведінкові розлади можуть бути найбільш очевидними клінічними проявами при первинному огляді пацієнта.

Станом на сьогодні в Україні РАС у дітей є тяжкою соціальною, прогностично несприятливою інвалідизуючою патологією, що вважається невиліковною. Однак розробка дієвих способів лікування неможлива без поглиблення розуміння етіології і патогенезу хвороби. Тому, підсумовуючи усі наведені аргументи, ми маємо власний погляд на причини відсутності успішної терапії дітей із РАС. За нашими спостереженнями, усім пацієнтам ДГ був встановлений клінічний діагноз РАС, хоча власне ознаки аутизму у цих дітей були не єдиними проявами психоневрологічних розладів. У них відзначалися також когнітивні порушення, синдром дефіциту уваги і гіперактивності, obsесивно-компульсивний синдром, екстрапірамідні розлади, епілепсія, порушення харчової поведінки та ураження рухових провідникових нервових шляхів з відповідними нейровізуалізаційними проявами [2, 43, 61, 74].

Відсутність ретельного обстеження цих пацієнтів, а головне — відсутність аналізу причинно-наслідкових зв'язків та оцінки стану комплексу органів та систем, які неминуче мають структурно-функціональні ушкодження на тлі ГДФЦ, прирekli таких дітей на статус невиліковних із відсутністю навіть потенційної можливості полегшати їх стан за допомогою адекватної фармакологічної корекції. Ми вважаємо, що звуження

клінічного діагнозу до РАС — це клінічна практика, яка не відповідає сучасному рівню знань і розуміння проблеми і не дозволяє відтворити цілісну картину ураження ЦНС у таких дітей, а отже, призначити адекватний набір лікувальних та реабілітаційних втручань.

D.A. Rossignol зі співавт. у систематичному огляді, присвяченому аналізу напрямків наукового пошуку етіології та патогенезу РАС у дітей, зазначають такі тренди останніх десятиріч, як виявлення у них типових змін: імунної дизрегуляції, запалення, оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції та токсичних впливів зовнішнього середовища, які комбінуються у варіабельній індивідуальній манері у кожного конкретного пацієнта [85], що обґрунтовує персоніфікований підхід до діагностики і лікування цього захворювання. Відповідно до цього R.E. Frye акумулював наукові докази доцільності персоніфікованого мультидисциплінарного підходу до дослідження та лікування дітей з РАС на підставі даних з ідентифікації індивідуального профілю механізмів церебрального та екстрацеребрального пошкодження в кожному конкретному випадку, що отримав назву BaS-BISTOR [35]. Зазначений підхід значною мірою відповідає запропонованому алгоритму діагностики та лікування згідно з даною науковою концепцією.

Пропонована нами концепція ГДФЦ як самостійної хвороби у дітей дозволяє об'єднати в єдине ціле на перший погляд різноманітні церебральні і екстрацеребральні порушення, які мають спільне походження і вимагають реалізації узгоджених моніторингу й прогнозування, терапевтичних та реабілітаційних програм у психіатричній практиці. Формування погляду на ГДФЦ як на етіологічний чинник комплексу пов'язаних між собою біохімічних та імунозалежних уражень дозволяє здійснювати синтетичний, а не механістичний підхід до клінічного ведення пацієнта, що базується на розумінні проблеми і обґрунтуванні діагностично-лікувальних втручань, які раніше не розглядалися у таких випадках.

Важливо пам'ятати, що за останні 30 років у світі відзначається стрімке зростання поширеності розладів спектра аутизму в дитячій популяції. Так, частота цієї патології зросла за окреслений період щонайменше в 200 разів, що дозволяє говорити про феномен «цунамі» дитячого аутизму у сучасному світі [35].

Таке стрімке погіршення психологічного статусу дітей можна також пояснити, спираючись на концепцію ГДФЦ як головний чинник виникнення аутизму. Відомо, що поліморфізми генів основних ферментів фолатного циклу доволі поширені в сучасній популяції. Носієм хоча б однієї такої патогенної заміни зараз є кожен третій житель Землі. На жаль, маємо констатувати, що протягом останніх десятиріч мимоволі створені умови для посилення пенетрантності ГДФЦ, чим можна пояснити неухильне зростання частоти РАС. До цих причин можна віднести підвищення витривалості сучасних людей через покращення умов життя та якості медичних послуг, що зменшує дію природного добору, перемішування різних етносів, що забезпечує міграцію ГДФЦ із азійських до інших популяцій, збільшення частки породіль пізнього віку, що зумовлює реалізацію

материнсько-плодових імунних конфліктів [21]. Створення великих мегаполісів становить сприятливі умови для поширення опортуністичних та умовно-патогенних інфекцій, погіршення екологічних умов, що поглиблює ГДФЦ-індуковану імуносупресію та сприяє інтоксикації головного мозку важкими металами, збільшення темпу життя та стресових навантажень на організм сучасної людини, погіршення якості харчових продуктів тощо [51]. Зважаючи на всі наведені вище чинники, можна очікувати тільки подальшого зростання частоти РАС у дітей у майбутньому, оскільки потенціал ГДФЦ як причини таких порушень на сьогодні не вичерпаний. Це обґрунтовує необхідність розробки профілактичних заходів для нівелювання патогенної дії ГДФЦ на здоров'я дитячої популяції.

Ми впевнені, що результати, отримані під час даного дослідження, так само як і низки інших праць в царині нейроімунології РАС, надають ефективні інструменти запобігання ГДФЦ і зменшення її негативного впливу на сучасну людину, що дозволяє з певним оптимізмом дивитися на перспективу подолання загрозливої тенденції стрімкого зростання частоти тяжких нейропсихіатричних порушень серед дітей.

Висновок

За результатами власних спостережень, комплексного аналізу та синтезу лабораторних даних із клінічним перебігом стану дітей з діагнозом РАС, а також даних сучасних досліджень авторитетних світових шкіл, нами сформована **концепція ГДФЦ-індукованої енцефалопатії**.

— Генетично детермінований комплекс мутації основних генів фолатного циклу у дітей формує специфічний фенотип, якій варто розглядати як генетичну хворобу, окрему нозологічну одиницю — генетичний дефіцит фолатного циклу. Для пацієнтів з ГДФЦ є характерним патерн біохімічних змін у вигляді гіпергомоцистемії, дефіциту вітамінів (В₆, В₉, В₁₂, D₃), гіперкреатинінемії, підвищення лактатдегідрогенази, креатинфосфокінази та первинного імунodefіциту з переважним ураженням природженого імунітету, який є основою імунозапальних, інфекційних, автоімунних, нейровізуалізаційних та клінічних проявів.

— Ключовим наслідком ГДФЦ-індукованого імунного дисбалансу є енцефалопатія, яка об'єднує в єдине ціле психічні та неврологічні розлади у дітей та екстрацеребральні прояви, такі як симптоми інфекцій, кишковий синдром, алергічні прояви, наслідки автоімунізації до позамозкових автоантигенів, онкологічні ураження, які можуть бути тяжкими, ніж власне симптоми ураження ЦНС.

— Звуження характеристики психічних розладів у дітей із ГДФЦ до діагнозу РАС є помилковим і потребує проведення подальшого обстеження та ретельного діагностичного пошуку, оскільки у цих пацієнтів існує етіологічне та патогенетичне підґрунтя для мультиорганного полімодального ураження.

— Комплексна діагностика ГДФЦ у дітей із церебральними та екстрацеребральними проявами надає

підставу пропонувати впровадження у клінічну практику поряд з реабілітаційними програмами обґрунтовані патогенетичні схеми лікування дітей із РАС, які в кожному окремому напрямку довели свою ефективність.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Мальцев Д.В. Ефективність ритуксимабу при розладах спектра аутизму, асоційованих із генетичним дефіцитом фолатного циклу, з ознаками антинейронального автоімунітету. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2021. Т. 17(5). С. 10-17.
2. Мальцев Д.В. Нейрорадіологічні ознаки енцефалопатії у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу. *Український неврологічний журнал*. 2021. Т. 3. С. 16-30.
3. Мальцев Д.В. Оцінка маркерів запалення та нейронального пошкодження у пацієнтів з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2021. Т. 3. С. 31-39.
4. Мальцев Д.В. Результати вивчення мікробного спектра у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу. *Чоловіче здоров'я. Гендерна медицина*. 2021. Т. 2. С. 26-39.
5. Мальцев Д.В. Результати вивчення показників біохімічного профілю у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2021. Т. 1-2. С. 19-28.
6. Мальцев Д.В. Результати оцінки імунного статусу у дітей з розладами спектра аутизму: імунodefіцит, асоційований з генетичним дефіцитом фолатного циклу. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2021. Т. 4. Р. 5-23.
7. Мальцев Д.В. Результати пошуку лабораторних ознак автоімунних реакцій до мозкових та позамозкових автоантигенів у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу. *Medical science of Ukraine*. 2021. Т. 17(3). С. 22-37.
8. Мальцев Д.В. Результати ретроспективного аналізу застосування нормального внутрішньовенного імунoglobulinу людини у високій дозі для лікування імунозалежної енцефалопатії з клінічною картиною розладів аутистичного спектра в дітей з генетичним дефіцитом фолатного циклу. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2021. Т. 17(8). С. 31-43.
9. Asogwa K., Buabeng K., Kaur A. Psychosis in a 15-Year-Old Female with Herpes Simplex Encephalitis in a Background of Mannose-Binding Lecithin Deficiency. *Case Rep. Psychiatry*. 2017. Vol. 2017. P. 1429847.
10. Aydin S.Z., Atagunduz P., Inanc N. et al. Mannose binding lectin levels in spondyloarthropathies. *J. Rheumatol*. 2007. Vol. 34(10). P. 2075-2077.
11. Azhari A., Azizan F., Esposito G. A systematic review of gut-immune-brain mechanisms in Autism Spectrum Disorder. *Dev. Psychobiol*. 2019. Vol. 61(5). P. 752-771. doi: 10.1002/dev.21803.
12. Badiga S., Johanning G.L., Macaluso M. et al. A lower degree of PBMC L1 methylation in women with lower folate status may explain the MTHFR C677T polymorphism associated higher risk of CIN

in the US post folic acid fortification era. *PLoS One*. 2014. Vol. 9(10). e110093.

13. Bagheri-Hosseinabadi Z., Imani D., Yousefi H., Abbasi-fard M. *MTHFR gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on 16 studies*. *Clin. Rheumatol*. 2020. Vol. 39(8). P. 2267-2279.

14. Baj J., Sitarz E., Forma A. et al. *Alterations in the Nervous System and Gut Microbiota after beta-Hemolytic Streptococcus Group A Infection-Characteristics and Diagnostic Criteria of PANDAS Recognition*. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21(4). P. 1476. doi: 10.3390/ijms21041476.

15. Belardo A., Gevi F., Zolla L. et al. *The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children*. *J. Nutr. Biochem*. 2019. Vol. 70. P. 38-46.

16. Binstock T. *Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups*. *Med. Hypotheses*. 2001. Vol. 56(4). P. 523-531.

17. Birbian N., Singh J., Jindal S.K. et al. *Association of the wild-type A/A genotype of MBL2 codon 54 with asthma in a North Indian population*. *Dis. Markers*. 2012. Vol. 32(5). P. 301-308.

18. Borges M.C., Hartwig F.P., Oliveira I.O., Horta B.L. *Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian randomization study*. *Am. J. Clin. Nutr*. 2016. Vol. 103(1). P. 39-49.

19. Bouboulis D.A., Mast P.A. *Infection-Induced Autoimmune Encephalopathy: Treatment with Intravenous Immune Globulin Therapy. A Report of Six Patients*. *Int. J. Neurol. Res*. 2016. Vol. 2. P. 256-258.

20. Boughrara W., Aberkane M., Fodil M. et al. *Impact of MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131 and ABCB1 rs1045642 polymorphisms with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in the West Algerian population: A case-control study*. *Acta Reumatol. Port*. 2015. Vol. 40(4). P. 363-371.

21. Brimberg L., Sadiq A., Gregersen P.K., Diamond B. *Brain-reactive IgG correlates with autoimmunity in mothers of a child with an autism spectrum disorder*. *Mol. Psychiatry*. 2013. Vol. 18(11). P. 1171-1177.

22. Cabanlit M., Wills S., Goines P. et al. *Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder*. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2007. Vol. 107. P. 92-103.

23. Careaga M., Rogers S., Hansen R.L. et al. *Immune endophenotypes in children with autism spectrum disorder*. *Biol. Psychiatry*. 2017. Vol. 81. 434-441.

24. Carlus S.J., Abdallah A.M., Bhaskar L.V. et al. *The MTHFR C677T polymorphism is associated with mitral valve rheumatic heart disease*. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2016. Vol. 20(1). P. 109-114.

25. Chen F., Wen T., Lv Q., Liu F. *Associations between Folate Metabolism Enzyme Polymorphisms and Lung Cancer: A Meta-Analysis*. *Nutr. Cancer*. 2020. Vol. 72(7). P. 1211-1218.

26. Chen H., Yang X., Lu M. et al. *Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis*. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2016. Vol. 293(2). P. 283-290.

27. Chen L., Shi X.J., Liu H. et al. *Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N = 9109)*. *Transl. Psychiatry*. 2021. Vol. 11(1). P. 15.

28. Chen N., Zhang X., Zheng K. et al. *Increased risk of group B Streptococcus causing meningitis in infants with mannose-binding lectin deficiency*. *Clin. Microbiol. Infect*. 2019. Vol. 25(3). 384.e1-384.e3.

29. Christiansen O.B., Kilpatrick D.C., Souter V. et al. *Mannan-binding lectin deficiency is associated with unexplained recurrent miscarriage*. *Scand. J. Immunol*. 1999. Vol. 49(2). P. 193-196.

30. Crawley J.N., Heyer W.D., LaSalle J.M. *Autism and Cancer Share Risk Genes, Pathways, and Drug Targets*. *Trends Genet*. 2016. Vol. 32(3). P. 139-146.

31. Dimitroulas T., Sandoo A., Hodson J. et al. *Associations between asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism (rs1801133) in rheumatoid arthritis*. *Scand. J. Rheumatol*. 2016. Vol. 45(4). P. 267-273.

32. El-Hadidy M.A., Abdeen H.M., Abd El-Aziz S.M., Al-Harrass M. *MTHFR gene polymorphism and age of onset of schizophrenia and bipolar disorder*. *Biomed. Res. Int*. 2014. Vol. 2014. P. 318483.

33. Foldager L., Köhler O., Steffensen R. et al. *Bipolar and panic disorders may be associated with hereditary defects in the innate immune system*. *J. Affect Disord*. 2014. Vol. 164. P. 148-154.

34. Frustaci A., Neri M., Cesario A. et al. *Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses*. *Free Radic. Biol. Med*. 2012. Vol. 52(10). P. 2128-2141.

35. Frye R.E. *A Personalized Multidisciplinary Approach to Evaluating and Treating Autism Spectrum Disorder*. *J. Pers. Med*. 2022. Vol. 12(3). P. 464.

36. Frye R.E., Sequeira J.M., Quadros E.V. et al. *Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder*. *Mol. Psychiatry*. 2013. Vol. 18(3). P. 369-381.

37. Furlano R.I., Anthony A., Day R. et al. *Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism*. *J. Pediatr*. 2001. Vol. 138(3). P. 366-372.

38. Ghaziuddin M., Al-Khoury I., Ghoziuddin N. *Autistic symptoms following herpes encephalitis*. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2002. Vol. 11(3). P. 142-146.

39. Glesse N., Monticeli O.A., Mattevi V.S. et al. *Association of mannose-binding lectin 2 gene polymorphic variants with susceptibility and clinical progression in systemic lupus erythematosus*. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2011. Vol. 29(6). P. 983-990.

40. González-Toro M.C., Jadraque-Rodríguez R., Sempere-Pérez Á. et al. *Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases*. *Rev. Neurol*. 2013. Vol. 57(11). P. 504-508.

41. Guo B.Q., Li H.B., Ding S.B. et al. *Blood homocysteine levels in children with autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis*. *Psychiatry Res*. 2020. Vol. 291. P. 113283.

42. Harberts E., Yao K., Wohler J.E. et al. *Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108(33). P. 13734-9.

43. Hardan A.Y., Fung L.K., Frazier T. et al. *A proton spectroscopy study of white matter in children with autism*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2016. Vol. 66. P. 48-53.

44. Heuer L., Ashwood P., Schauer J. et al. *Reduced Levels of Immunoglobulin in Children With Autism Correlates With Behavioral Symptoms*. *Autism. Res*. 2008. Vol. 1(5). P. 275-283.

45. Horiuchi F., Yoshino Y., Kumon H. et al. *Identification of aberrant innate and adaptive immunity based on changes in global gene expression in the blood of adults with autism spectrum disorder*. *J. Neuroinflammation*. 2021. Vol. 18(1). P. 102.

46. Hughes H.K., Ashwood P. *Anti-Candida albicans IgG Antibodies in Children With Autism Spectrum Disorders*. *Front. Psychiatry*. 2018. Vol. 26(9). P. 627. doi: 10.3389/fpsy.2018.00627.

47. Hughes H.K., Ko E.M., Rose D., Ashwood P. Immune Dysfunction and Autoimmunity as Pathological Mechanisms in Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 405.
48. Jin Z., Ji Z., Hu J. Mannose-binding lectin gene site mutations and the susceptibility of rheumatic heart disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2001. Vol. 81(21). P. 1284-1286.
49. Kovacs M., Papp M., Lakatos P.L. et al. Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease. *J. Crohns Colitis.* 2013. Vol. 7(2). P. 134-141.
50. Lecointe D., Fabre M., Habes D. et al. Macrophage activation syndrome in primary human herpes virus-6 infection: a rare condition after liver transplantation in infants. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2000. Vol. 24(12). P. 1227-1228.
51. Ledda C., Cannizzaro E., Lovreglio P. et al. Exposure to Toxic Heavy Metals Can Influence Homocysteine Metabolism? *Antioxidants (Basel).* 2019. Vol. 9(1). P. 30.
52. Li C., Yichao J., Jiaxin L. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of chronic myelogenous leukemia: a meta-analysis. *J. BUON.* 2015. Vol. 20(6). P. 1534-1545.
53. Li M., Tang Y., Zhao E.Y. et al. Relationship between MTHFR gene polymorphism and susceptibility to bronchial asthma and glucocorticoid efficacy in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2021. Vol. 23(8). P. 802-808.
54. Li Y., Qiu S., Shi J. et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020. Vol. 20(1). P. 449.
55. Li Ye., Viscidi R.P., Kannan G. et al. Chronic *Toxoplasma gondii* Infection Induces Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Auto-antibodies and Associated Behavioral Changes and Neuropathology. *Infect. Immun.* 2018. Vol. 86(10). e00398-18. doi: 10.1128/IAI.00398-18.
56. Lv M.N., Zhang H., Shu Y. et al. The neonatal levels of TSB, NSE and CK-BB in autism spectrum disorder from Southern China. *Transl. Neurosci.* 2016. Vol. 7(1). P. 6-11.
57. Madsen H.O., Videm V., Svejgaard A. et al. Association of mannose-binding-lectin deficiency with severe atherosclerosis. *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 959-960.
58. Maltsev D., Natrus L. The effectiveness of infliximab in autism spectrum disorders associated with folate cycle genetic deficiency. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis.* 2020. Vol 11(3). P. 583-594.
59. Maltsev D.V., Stefanyshyn V.M. Efficacy of combined immunotherapy with propes and inflamaferitin in selective deficiency of nk and nkt cells in children with autism spectrum disorders associated with genetic deficiency of the folate cycle. *Current Pediatric Research.* 2021. Vol. 25(4). P. 536-540.
60. Mao N., Chen J., Wang J. et al. Correlations of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism and Genomic DNA Hypomethylation Level with Ankylosing Spondylitis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2020. Vol. 42(3). P. 307-312.
61. Marseglia L.M., Nicotera A., Salpietro V. et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms as antenatal risk factors of white matter abnormalities in two cohorts of late preterm and full term newborns. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. Vol. 2015. P. 543134. doi: 10.1155/2015/543134.
62. Masi A., Quintana D.S., Glozier N. et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry.* 2015. Vol. 20(4). P. 440-446.
63. Mauracher A., Gujer E., Bachmann L.M. Patterns of Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol. 9(2). P. 792-802.
64. Mohammad N.S., Shruti P.S., Bharathi V. et al. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders. *Psychiatr. Genet.* 2016. Vol. 26(6). P. 281-286.
65. Molina-López J., Leiva-García B., Planells E., Planells P. Food selectivity, nutritional inadequacies, and mealtime behavioral problems in children with autism spectrum disorder compared to neurotypical children. *Int. J. Eat Disord.* 2021. Oct 27. Online ahead of print.
66. Moll S., Varga E.A. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation.* 2015. Vol. 132(1). e6-9.
67. Monge-Galindo L., Pérez-Delgado R., López-Pisón J. et al. Mesial temporal sclerosis in paediatrics: its clinical spectrum. Our experience gained over a 19-year period. *Rev. Neurol.* 2010. Vol. 50(6). P. 341-348.
68. Mostafa G.A., El-Sherif D.F., Al-Ayadhi L.Y. et al. Systemic auto-antibodies in children with autism. *J. Neuroimmunol.* 2014. Vol. 272(1-2). P. 94-8.
69. Naghibalhossaini F., Ehyakonandeh H., Nikseresht A., Kamali E. Association Between MTHFR Genetic Variants and Multiple Sclerosis in a Southern Iranian Population. *Int. J. Mol. Cell. Med.* 2015. Vol. 4(2). P. 87-93.
70. Nayeri T., Sarvi S., Moosazadeh M. et al. Relationship between toxoplasmosis and autism: A systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2020. Vol. 147. P. 104434.
71. Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. Evidence for *Mycoplasma ssp.*, *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders. *J. Neurosci Res.* 2007. Vol. 85(5). P. 1143-1148.
72. Nishihara R.M., Utiyama S.R., Oliveira N.P., Messias-Reason I.J. Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome. *Hum. Immunol.* 2010. Vol. 71(1). P. 63-66.
73. Ohlenschlaeger T., Garred P., Madsen H.O., Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *New Eng. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 260-267.
74. Pavone V., Praticò A.D., Parano E. et al. Spine and brain malformations in a patient obligate carrier of MTHFR with autism and mental retardation. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2012. Vol. 114(9). P. 1280-1282.
75. Peerbooms O.L., van Os J., Drukker M. et al. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? *Brain. Behav. Immun.* 2011. Vol. 25(8). P. 1530-1543.
76. Peng Q., Lao X., Huang X. et al. The MTHFR C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's disease: evidence based on 40 case-control studies. *Neurosci. Lett.* 2015. Vol. 586. P. 36-42.
77. Perlmutter S.J., Leitman S.F., Garvey M.A. et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet.* 1999. Vol. 354(9185). P. 1153-1158.
78. Pinillos-Pisón R., Llorente-Cereza M.T., López-Pisón J. Congenital infection by cytomegalovirus. A review of our 18 years' experience of diagnoses. *Rev. Neurol.* 2009. Vol. 48(7). P. 349-353.

79. Promthet S., Pientong C., Ekalaksananan T. et al. Risk factors for rectal cancer and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in a population in Northeast Thailand. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2012. Vol. 13(8). P. 4017-4023.
80. Pu D., Shen Y., Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res.* 2013. Vol. 6(5). P. 384-392.
81. Qi X., Sun X., Xu J. et al. Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population. *Tumour. Biol.* 2014. Vol. 35(3). P. 1757-1762.
82. Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility. *Metab. Brain Dis.* 2016. Vol. 31(4). P. 727-735.
83. Rai V., Yadav U., Kumar P. et al. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and down syndrome risk: a meta-analysis from 34 studies. *PLoS One.* 2014. Vol. 9(9). e108552.
84. Rossignol D.A., Frye R.E. The Effectiveness of Cobalamin (B12) Treatment for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pers. Med.* 2021. Vol. 11(8). P. 784.
85. Rossignol D.A., Frye R.E. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol. Psychiatry.* 2012. Vol. 17. P. 389-401.
86. Rossignol D.A., Frye R.E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Immunoglobulin G Abnormalities and the Therapeutic Use of Intravenous Immunoglobulins (IVIG) in Autism Spectrum Disorder. *J. Pers. Med.* 2021. Vol. 11(6). P. 488.
87. Russo A.J., Krigsman A., Jepson B., Wakefield A. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2009. Vol. 2. P. 85-94.
88. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al. Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis. *Asian J. Psychiatr.* 2019. Vol. 46. P. 54-61.
89. Saevarsdottir S., Vikingsdottir T., Vikingsson A. et al. Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis. A prospective study. *J. Rheumatol.* 2001. Vol. 28(4). P. 728-734.
90. Saghaideh A., Ataieina B., Keynejad K. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *J. Psychiatr. Res.* 2019. Vol. 115. P. 90-102.
91. Sakamoto A., Moriuchi H., Matsuzaki J. et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain. Dev.* 2015. Vol. 37(2). P. 200-205.
92. Singh A., Pandey S., Pandey L.K., Saxena A.K. In human alleles specific variation of MTHFR C677T and A1298C associated "risk factor" for the development of ovarian cancer. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2015. Vol. 11(1). P. 67-70.
93. Singh V.K., Warren R.P., Odell J.D. et al. Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. *Brain. Behav. Immun.* 1993. Vol. 7(1). P. 97-103.
94. Snider L.A., Lougee L., Slatery M. et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 57(7). P. 788-792.
95. Swierzko A.S., Szala A., Sawicki S. et al. Mannose-Binding Lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours. *Cancer Immunol. Immunother.* 2014. Vol. 63(11). P. 1129-1140.
96. Theoharides T.C., Tsilioni I., Patel A.B., Doyle R. Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Transl. Psychiatry.* 2016. Vol. 6(6). e844.
97. Valayi S., Eftekharian M.M., Taheri M., Alikhani M.Y. Evaluation of antibodies to cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients with autism spectrum disorder. *Hum. Antibodies.* 2017. Vol. 26(3). P. 165-169.
98. Venâncio P., Brito M.J., Pereira G., Vieira J.P. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against mycoplasma pneumoniae and human herpesvirus 7 PCR in the CSF. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014. Vol. 33(8). P. 882-883.
99. Wan L., Li Y., Zhang Z., Sun Z. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl. Psychiatry.* 2018. Vol. 8(1). P. 242.
100. Wang T., Zhang H.P., Zhang X. et al. Is Folate Status a Risk Factor for Asthma or Other Allergic Diseases? *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015. Vol. 7(6). P. 538-546.
101. Wang Y., Yang H., Duan G. et al. MTHFR gene A1298C polymorphisms are associated with breast cancer risk among Chinese population: evidence based on an updated cumulative meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8(11). P. 20146-20156.
102. Wang Z., Ding R., Wang J. et al. The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020. Vol. 13(1). E86.
103. Warren R.P., Margaretten N.C., Foster A. Reduced natural killer cell activity in autism. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 1987. Vol. 26. P. 333-335.
104. Warren R.P., Yonk L.J., Burger R.A. et al. Deficiency of suppressor inducer T cells in autism. *Immunol. Invest.* 1990. Vol. 19. P. 245-251.
105. Wipfler P., Dunn N., Beiki O. et al. The Viral Hypothesis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy — Is Human Herpes Virus-6 the Missing Link? A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2018. Vol. 54. P. 33-40.
106. Yang Y., Luo Y., Yuan J. et al. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016. Vol. 293(6). P. 1197-1211.
107. Yektaş Ç., Alpaz M., Tufan A.E. et al. Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019. Vol. 15. P. 2213-2219.
108. Yigit S., Inanir A., Tural S. et al. The effect of IL-4 and MTHFR gene variants in ankylosing spondylitis. *Z. Rheumatol.* 2015. Vol. 74(1). P. 60-66.
109. Zheng Z., Zheng P., Zou X. et al. Peripheral Blood S100B Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Autism. Dev. Disord.* 2020. Vol. 51(8). P. 2569-2577.

Отримано/Received 20.05.2022

Рецензовано/Revised 31.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.06.2022 ■

Information about authors

Dmytro Maltsev, PhD, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology at the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmaltsev@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6615-3072>

L.V. Natrus, Department of modern technologies of medical diagnostics and treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

D.V. Maltsev, L.V. Natrus

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Concept of encephalopathy immunopathogenesis in children with autism spectrum disorders associated with genetic deficiency of folate cycle and potential therapeutic approaches

Abstract. The analytical review summarizes the results of our own researches in combination with the progressive views of modern scientific schools on the current problem in the world — the diagnosis and treatment of children with autism spectrum disorders. The obtained data allowed to formulate a scientific concept of encephalopathy immunopathogenesis in children, which describes the most likely scenario of pathological events, starting with the appearance of pathogenic polymorphic nucleotide substitutions in the

fetal genome and ending with the development of clinical symptoms of neuropsychiatric disorders in a child. Advancing such a concept paves the way for the development of an algorithm for the treatment of children with autism spectrum disorders, which was not previously available.

Keywords: folate cycle; hyperhomocysteinemia; polymorphisms; immunodeficiency; encephalopathy; neuroinflammation; immunotherapy

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва устано-

ви, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загально-

го обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно випливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносом і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується українською та англійською мовами після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою програми Advego plagiat або інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або через форму надсилання рукопису

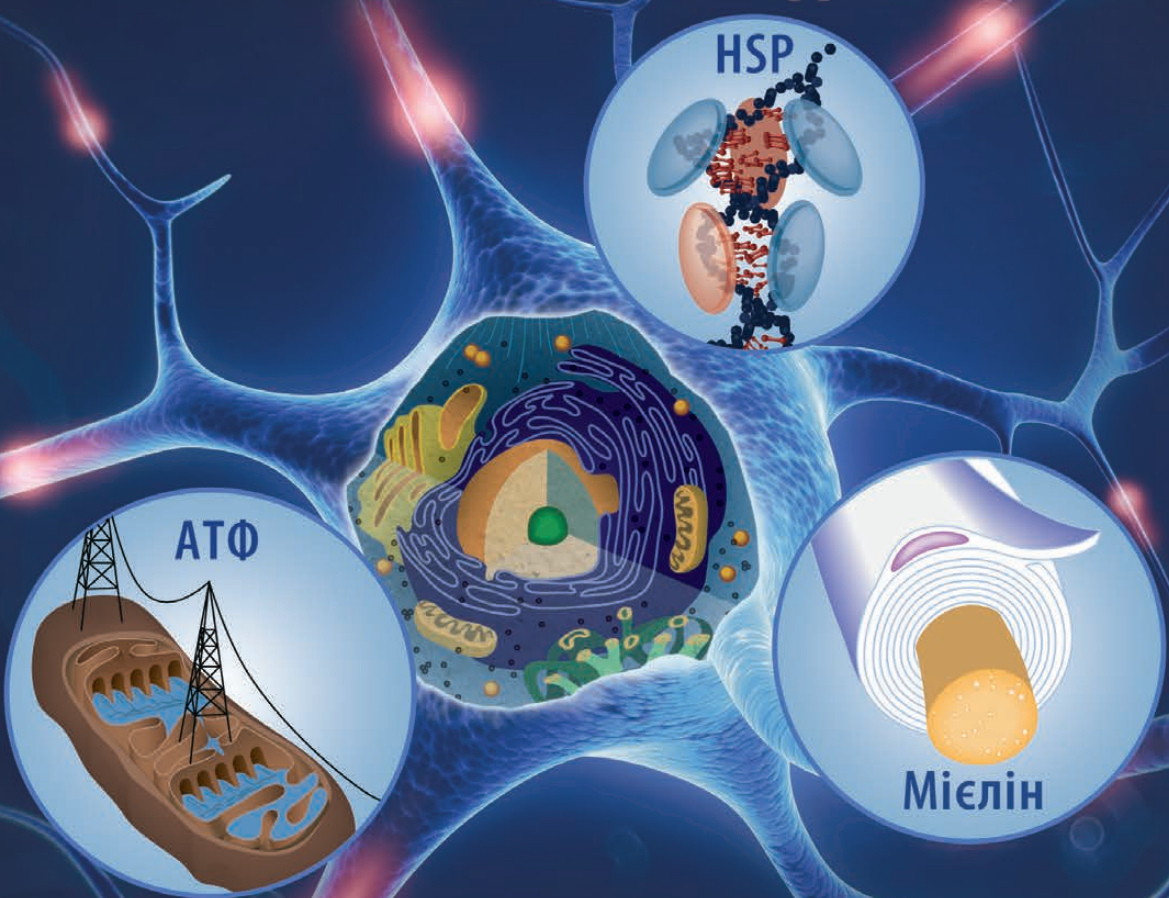
на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua>

(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitroline Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурина: активних нейропептидів, отриманих з мозку змріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропічні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочка, руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропічна, гіполіпідемічна, гелаторотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширенню діапазону адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При складово детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромі Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретинопатія, непроліферативна діабетична ретинопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Рестраційне посвідчення № UK7516101/01 від 17.01.2018

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) *Відновлення репродуктивного здоров'я*



Профілактика та лікування



запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Фармакокінетика.** Інфламафертин* – складний комплекс регуляторних пептидів, частка з яких присутня у вільному стані або у вигляді високмолекулярних білків-посередників в організмі людини та тварин, тому вивчені фармакокінетичні властивості не є зрозумілими. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічне запальне захворювання (салпінгіт, оофорит, періофорит, салпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2 тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °С. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °С до +8 °С у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною чарунковою вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm

