

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СУМІШІ НЕЙРОТРОФІЧНИХ ПЕПТИДІВ (ЦЕРЕБРОЛІЗИН®) У КОМПЛЕКСНІЙ ПАТОГЕНЕТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА

ВСТУП

Протягом останнього десятиріччя з'явилися переконливі докази нейропротекторних властивостей Церебралізіну, що пояснюють його багаторівневий вплив як на патологічний каскад пошкодження, так і на процеси відновлення в подальшому.

Церебралізіни[®] чинить органоспецифічну мультимодальну дію на головний мозок, тобто забезпечує метаболічну регуляцію, нейропротекцію, функціональну нейромодуляцію та нейротрофічну активність.

Вивчення ефективності застосування препарату Церебралізіни[®] у комплексній патогенетичній терапії ХП з метою зменшення проявів окиснювального стресу та мітохондріальної дисфункції досить актуальне і перспективне.

Мета дослідження — вивчити й оцінити ефективність і переносимість препарату Церебралізіни[®] виробництва EVER PHARMA (Австрія) у комплексному лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона; дослідити механізм дії Церебралізіну на клінічну симптоматику ХП у пацієнтів з когнітивними порушеннями, мітохондріальною дисфункцією та прояви окислювального стресу.

17 пацієнтів із хворобою Паркінсона з установленим діагнозом відповідно до критеріїв Британського банку мозку (Hughes A., 1992) віком 45–74 роки зі стадією хвороби 1,5–3,0 (за Hoehn-Yahr) перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні екстрапірамідних захворювань нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Призначення препарату Церебралізіни[®] проводилося на тлі базисної протипаркінсонічної терапії (леводопамісні препарати, агоністи дофамінових рецепторів, амантадин, інгібітори MAO-B), яка була стабільною протягом 28–30 днів до початку прийому Церебралізіну і протягом усього досліджуваного періоду. Режим прийому препарату — 20 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 днів.

Для об'єктивного дослідження стану пацієнтів до та після курсу Церебралізіну використовували набір клінічних шкал для оцінки рухових і немоторних порушень, комп'ютеризовані тести для визначення латентного періоду сенсомоторної реакції і моторного темпу, нейропсихологічні тести, електронейромиографію та рестацію ендогенних викликаних потенціалів головного мозку.

РЕЗУЛЬТАТИ

Курсове введення Церебралізіну на тлі базисної протипаркінсонічної терапії мало сприятливий вплив на стан більшої частини досліджених хворих, передусім на їх активність у повсякденному житті

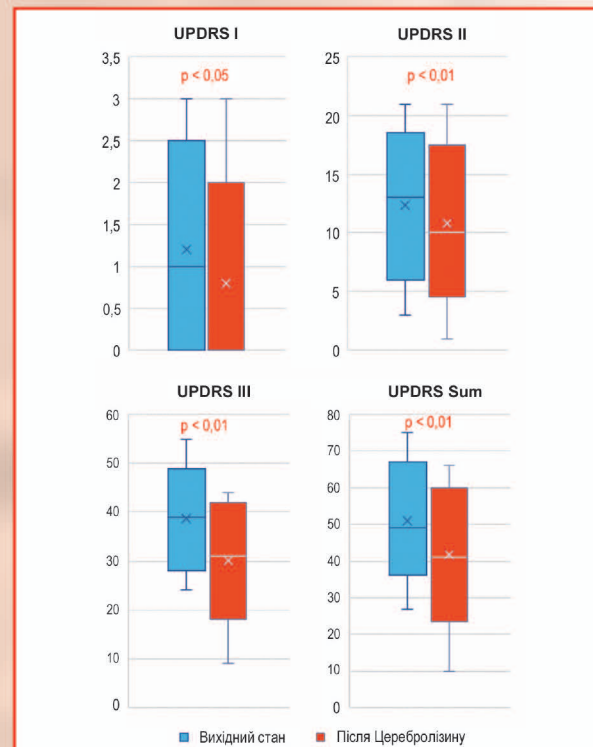


Рисунок 1. Показники Unified Parkinson's Disease Rating Scale до та після курсу лікування Церебралізіном, бали

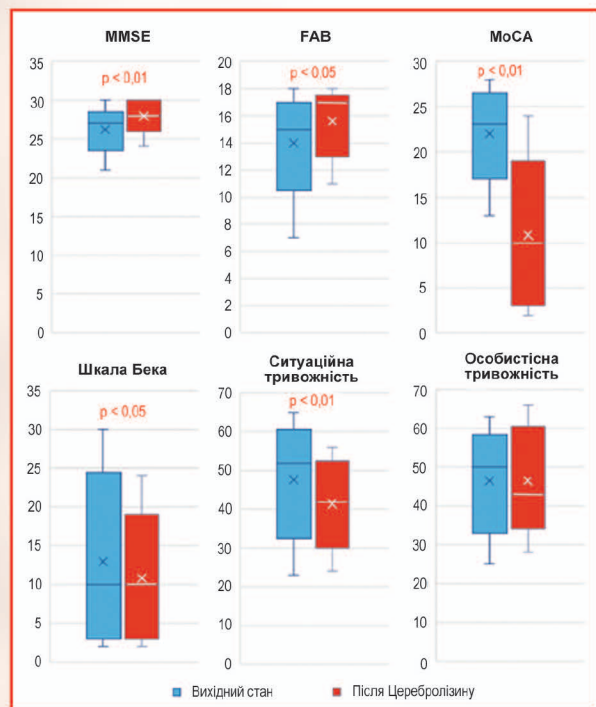


Рисунок 2. Показники шкал MMSE, FAB, шкали депресії Бека, ситуаційної та особистісної тривожності до та після курсу лікування Церебралізіном, бали

та здатність до самообслуговування. Об'єктивно це виражалось у вірогідному зменшенні балів за усіма субшкалами UPDRS (рис. 1). Відзначається позитивний вплив курсу Церебралізіну на комплекс немоторних порушень, супутніх щодо моторних симптомів ХП. У досліджуваних виявлене статистично значуще покращання когнітивних функцій за даними спеціалізованих шкал MMSE, FAB і MoCA, зниження показників депресії за шкалою Бека і ситуаційної (реактивної) тривожності за шкалою Спілберґера — Ханіна (рис. 2).

Для показників когнітивних функцій більш виражені позитивні ефекти лікування Церебралізіном спостерігались у пацієнтів з більш раннім дебютом ХП і більшою тривалістю захворювання. Експресія гена BDNF в жінок після застосування препарату збільшувалась — $p = 0,046$.

Підвищення BDNF у жінок також супроводжувалося підвищенням показника за шкалою MMSE.

ВИСНОВКИ

1. Курсове використання Церебралізіну покращує загальний стан пацієнтів з ХП, що вірогідно проявляється в зменшенні кількісних показників усіх субшкал UPDRS, послабленні проявів афективних розладів, таких як тривога і депресія, покращанні стану когнітивних функцій.

2. Терапевтичні ефекти Церебралізіну при порушенні когнітивної та афективної сфер при ХП більш виражені в пацієнтів з раннім дебютом захворювання, більшою його тривалістю та вищою добою дозою леводопи. Покращання часу рухових реакцій більшою мірою проявляється в пацієнтів з менш вираженою стадією захворювання і при низькому вихідному рівні тривожності.

3. Курсове лікування Церебралізіном супроводжується збільшенням експресії гена BDNF, що клінічно корелює з вірогідним покращанням когнітивних функцій у пацієнтів з ХП.

4. Результати комплексного дослідження ефективності Церебралізіну в пацієнтів з ХП з когнітивними порушеннями показали, що включення препарату Церебралізіни[®] до патогенетичної терапії хворих на ХП сприяє зменшенню вираженості рівня окислювального стресу — ключового механізму розвитку захворювання, зменшенню ступеня мітохондріальної дисфункції, що дає підставу рекомендувати Церебралізіни[®] у неврологічній практиці як нейротрофічний засіб для фармакотерапії нейродегенеративного процесу на всіх стадіях перебігу хвороби Паркінсона.

Докладніше читайте на с. 23



ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт. Сьогодні він виграв свою першу партію.



- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁶
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁷
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁸
- Покращує когнітивні функції⁹ та зменшує депресію⁸
- Високий рівень безпеки¹⁰

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебралізіни[®]

Воз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. https://www.xn-gf-ma.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html>. 3. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-1231_S2k_Rehabilitation-von-sensomotorischen-Stoerungen_2023-05.pdf. 4. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <https://www.ebrs.org/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 5. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 6. Heiss W-D, Brainin M, Bomstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebralysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebralysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 7. Chang et al. Cerebralysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 8. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Rajenaru O., Hong Z. Cerebralysin And Recovery After Stroke (CARS) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 9. Ladumer G, Kalvach P, Moessler H. Cerebralysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebralysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 10. Thome J. et al. Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

⁶Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізіни[®] (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС M06BX. 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 функції нирок. Побічні реакції. Побічні реакції з'являються при застосуванні препарату Церебралізіни[®] відмічаються рідко (> 1/10000 - < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жагу, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задиханка та біль у грудях. Фармакологічні властивості. Церебралізіни[®] стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синапсальну 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 фахівців у галузі охорони здоров'я. Р.л. М03 Україна: ІР UA/9989/01/01, термін дії не обмежений з 21.03.2019. www.cerebralysin.com.ua



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Як ПОЛЕГШИТИ ЗАПАМОРОЧЕННЯ?

- різної етіології
- з 1-го тижня лікування^{1,2}
- одним препаратом



Подвійна
дія проти
запаморо-
чення¹⁻³

АРЛЕВЕРТ® продемонстрував швидше зменшення симптомів запаморочення порівняно з бетагістином, цинаризином або дименгідрином у пацієнтів з центральним або периферичним запамороченням^{1,2}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом цінної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарський засіб Арлеверт®, РП №: UA/14331/01/01

Склад. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідрилату 40 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції на компоненти препарату, гострі порушення функції нирок та печінки, закритокутова глаукома, судороги, підозра на підвищений внутрішньочерепний тиск, алкоголізм, затримка сечовипускання; період вагітності та годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу після їжі. Тривалість застосування – до 4 тижнів. Більш тривале лікування на розсуд лікаря. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль у животі та ін.

Виробник. Хенніг Арцайтміттель GmbH & Co KG, Німеччина.
Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГабХ».
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88.

1. Scholtz AW, Hahn A, Stefflova B, et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. Clin Drug Investig. 2019;39(11):1045-1056. doi: 10.1007/s40261-019-00858-6.

2. Hahn A et al. A Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study. Clin Drug Investig. 2011;31(6):371-383. doi: 10.2165/11588920-000000000-00000.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Арлеверт®, РП №: UA/14331/01/01.
UA_AIL_06-2024_V1_press_останнє оновлення 04.11.2024.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Том 22,
№ 1,
2026

ZASLAVSKY
Publishing house

mif-ua.com

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ТОПІЧНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"



Топічна діагностика — альфа і омега неврологічної науки, це універсальний ключ до успішної роботи кожного фахівця у цій надскладній галузі знань.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

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

Том 22, № 1, 2026

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

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

Том 22, № 1, 2026

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419



Засновник
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Розміщення реклами
та 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.

Рестрація: ідентифікатор медіа R30-04749. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 1718 від 23.05.2024.

Українською та англійською мовами

Формат 60 x 84/8. Ум. друк. арк. 8,60.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2026-inj-159.

Рукописи, будь ласка, відправляйте на
e-mail: editor@inj-journal.com

Перед відправленням переконайтеся,
що ваш матеріал відповідає нашим вимогам до авторів
(<https://inj-journal.com/index.php/journal/author-guidelines>)

Видавець Заславський О.Ю.
oleksandrzaslavsky@gmail.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128
від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Марина Анатоліївна
ТРИЩИНСЬКА
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дельва М.Ю.

(Полтава, Україна)

Дубенко О.Є.

(Харків, Україна)

Копчак О.О.

(Київ, Україна)

Пилипенко М.М.

(Київ, Україна)

Шкробот С.І.

(Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo

(Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu

(Cluj Napoca, Romania)

Насонова Т.І.

(Київ, Україна)

Труфанов Є.О.

(Київ, Україна)

Duma Stephen R.

(Сідней, Австралія)

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.

© Заславський О.Ю., 2026



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 22, № 1, 2026

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419



Co-founder
Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor
Kuprinenko N. V.

**Advertising
and DrugPromotion Department**
v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the list of scientific periodicals of Ukraine,
which can publish the results of dissertations on competition of the
scientific degrees of doctor and candidate of sciences. Order of the
MES of Ukraine dated 26.11.2020 № 1471. Category B.*

*Registration: Media identifier R30-04854. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1718
dated 23.05.2024*

In Ukrainian and English

Folio: 60 x 84/8. Printer's sheet 8,60.
Circulation 7 000. Order 2026-inj-159.

Please send manuscripts to
e-mail: editor@inj-journal.com
Before submission, make sure your paper follows
our Author Guidelines

(<https://inj-journal.com/index.php/journal/author-guidelines>)

Publisher Zaslavsky O. Yu.
oleksandrzaslavsky@gmail.com
Publishing entity certificate ДК № 2128
dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Maryna A. TRISHCHYNSKA

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Delva Mykhaylo

(Poltava, Ukraine)

Dubenko Olga

(Kharkiv, Ukraine)

Kopchak Oksana

(Kyiv, Ukraine)

Pylypenko Maksym

(Kyiv, Ukraine)

Shkrobot Svitlana

(Ternopil, Ukraine)

Curatolo Paolo

(Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu

(Cluj Napoca, Romania)

Nasonova Tatyana

(Kyiv, Ukraine)

Trufanov Yevgen

(Kyiv, Ukraine)

Duma Stephen R.

(Sydney, Australia)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved..

© Zaslavsky O.Yu., 2026

НЕЙРОКІДС



Спосіб застосування

Для дітей до 6 років використовувати шприц-дозатор

3 місяці – 1 рік	1 мл 2 рази на день
1-2 роки	2 мл 2 рази на день
2-4 роки	3 мл 2 рази на день
4-6 років	4 мл 2 рази на день

Діти шкільного віку:

6-14 років	по 5 мл (одна чайна ложка) 2 рази на день
з 14 років	по 10 мл (дві чайні ложки) 2 рази на день

Приймати після їди. Останній прийом не пізніше ніж за три години до сну.

Курс прийому – 1-3 місяці.

Перед прийомом препарату добре збовтайте!

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Звернення головного редактора9

Editor Page

Appeal of Editor-in-Chief.....9

Огляд

*Сухоносова О.Ю., Літовченко Т.А.,
Коренєв С.М., Тондїй О.Л.*

Сучасна тактика діагностики та лікування
тикозних розладів 13

Review

*O.Yu. Sukhonosova, T.A. Litovchenko,
S.M. Koreniev, O.L. Tondiy*

Modern tactics of diagnosis and treatment
of tic disorders..... 13

Оригінальні дослідження

*Карабань І.М., Красненков Д.С., Розова К.В.,
Гончар О.О., Маньковська І.М., Карасевич Н.В.,
Мельник Н.О., Ходаковська М.А., Барсуков О.О.,
Синицин Д.М.*

Ефективність застосування суміші
нейротрофічних пептидів (Церебролізин®)
у комплексній патогенетичній терапії
когнітивних порушень у пацієнтів
із хворобою Паркінсона.....23

Original Researches

*I.M. Karaban, D.S. Krasnenkov, K.V. Rozova,
O.O. Honchar, I.M. Mankovska, N.V. Karasevych,
N.O. Melnyk, M.A. Khodakovska, O.O. Barsukov,
D.M. Synytsyn*

Effectiveness of a mixture
of neurotrophic peptides (Cerebrolysin®)
in comprehensive pathogenetic therapy
of cognitive impairment in patients
with Parkinson's disease.....23

*Козьявкіна Н.В., Попович І.Л., Попович Д.В.,
Волошин Т.Б., Жуков В.А.*

Три варіанти впливу симпатичного тону
на діастолічний артеріальний тиск
та їх супутні фактори і предиктори.....38

*N.V. Kozyavkina, I.L. Popovych, D.V. Popovych,
T.B. Voloshyn, W.A. Zukov*

Three options for the influence
of sympathetic tone on diastolic blood pressure
and their companions and predictors38

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.

Оцінка ефективності комплексної терапії
порушень мовленнєвого та когнітивного
розвитку у дітей в умовах воєнного часу60

L.G. Kirilova, O.O. Miroshnikov

Evaluation of the effectiveness of comprehensive
therapy for speech and cognitive development
disorders in children in war conditions60

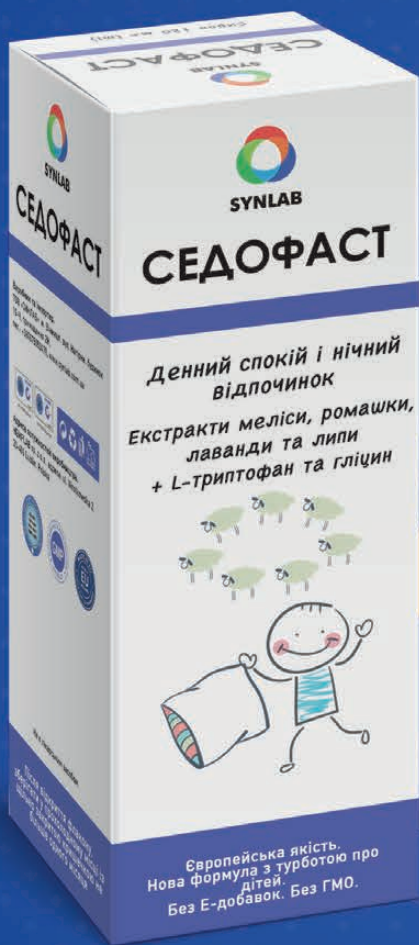
*Дьяченко П.А., Андреева О.А.,
Луценко В.Ю., Стефанишин В.М.*

Ефекти застосування фітокомбінації
унгернії Віктора, родіоли рожевої
та женьшеню у пацієнтів
з хворобою Лайма.....69

*P.A. Dyachenko, O.A. Andreeva,
V.Yu. Lutsenko, V.M. Stefanyshyn*

Effects of using a phytocombination
of Ungernia Victoris, Rhodiola rosea,
and ginseng in patients
with Lyme disease.....69

СЕДОФАСТ



Курс
прийому
1-3 місяці

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Застосовується 1-2 рази на день перед їжею відповідно до таких доз:

	РАЗОВА ДОЗА	МАКС. ДОБОВА ДОЗА
Діти 2–8 років	3,5 мл	10 мл
Діти 8–12 років	5 мл	15 мл
Діти старше 12 років і дорослі	15 мл	30 мл

Перед прийомом препарату добре збовтайте!



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

КСАВРОН – КОЖЕН РІХ МАЄ ЗНАЧЕННЯ!

КСАВРОН – БЛОКАТОР ІШЕМІЧНОГО КАСКАДУ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ!



СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:

По **30 мг 2 р/добу** на 100 мл 0,9%
NaCl в/в 30 хвилин, до **14 днів**
Швидкість інфузії – **40 крап/хв**

Скорочена інструкція до ЛЗ Ксаврон

Склад: діюча речовина – едаравон; 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону, допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (Е 223), натрію хлорид, натрію гідроксид, фосфорна кислота, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Інші засоби, що діють на нервову систему. Едаравон. Код АТХ N07XX14. Показання. Полегшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності у повсякденному житті та функціональних розладів, пов'язаних з гострим ішемічним інсультом. Співпідняття прогресування функціональних розладів у хворих на бічний аміотрофічний склероз. У складі комплексного лікування стану, який виник внаслідок системної запальної відповіди при коронавірусній хворобі (COVID-19). Протипокання. Тяжка форма ниркової недостатності. Пилоростеноз до складових лікарського засобу. Спосіб застосування та дози. Неврологічні симптоми, пов'язані з гострим ішемічним інсультом, прояви порушень повсякденної діяльності, полегшення різкого роду дисфункції: 30 мг едаравону (1 ампула) двічі на добу, ранці та ввечері, шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл 0,9% натрію хлориду. Терапію слід розпочати впродовж 24 годин після появи симптомів, тривалість лікування – не менше 14 днів. Інфібуційний вплив на прогресування дисфункції при бічному аміотрофічному склерозі (БАС): призначати 60 мг едаравону (2 ампули) шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 60 хвилин, 1 раз на добу. Перед введенням вміст ампули слід розчинити в достатньому об'ємі 0,9% натрію хлориду. Як правило, період введення лікарського засобу і період спокою у сумі становлять 28 днів і вважаються як один курс, такі курси повторюються. Перший курс складається з 14 днів прийому препарату, після чого іде 14 днів перерви і спокою, другий курс і наступні складаються з 10 днів введення лікарського засобу протягом 14 днів, після чого починається період спокою протягом 14 днів. Застосування у складі комплексного лікування стану, який виник внаслідок системної запальної відповіди при коронавірусній хворобі (COVID-19): 30 мг едаравону (1 ампула) двічі на добу, ранці та ввечері, шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл 0,9% натрію хлориду. Загальна тривалість лікування становить не більше 14 днів. Категорія відпуску: за рецептом. Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм». Місце знаходження виробника: Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. Дані матеріал призначені для медичних спеціалістів та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-Фарм» не рекомендує використовувати препарат в шлях, які відносяться від тих, що прописані в інструкції. Перед призначенням препарату, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції виробника. Реєстраційне посвідчення: UA/16780/01/01. Наказ МОЗ № 1996 від 02.12.2024.

ЮРІЯ-ФАРМ

WWW.UF.UA



DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.22.1.2026.1229>

Шановні читачі, колеги!

У «Міжнародному неврологічному журналі» № 7 2025 року ми представили вашій увазі статтю професора Сергія Петровича Московко «Роздуми з приводу AAN Position Statement, 2025: Principles for Novel Neurologic Therapeutics: чи є місце лібералізму в реальній клінічній практиці за умови домінування принципів доказової медицини?». Ця стаття була присвячена аналізу наслідків для поточної реальної клінічної практики положень, висловлених у позиції Американської академії неврології (2025) стосовно використання і призначень медичних препаратів та втручань, які ще не отримали схвалення FDA. Згідно з AAN Position Statement, методологія прийняття рішення спільно з пацієнтом (його родичами) щодо того чи іншого лікування має ґрунтуватися на повному інформуванні про можливі переваги та наявні ризики і побічні дії, зафіксовані на поточний момент в існуючій літературі.

Слід відмітити, що стаття отримала велику кількість відгуків читачів-фахівців, тому вважаю необхідним висловити свою думку з приводу згаданої публікації.

По-перше, я щиро підтримую професора С.П. Московко у тому, що наше розуміння «стандартної медичної допомоги» — це не про те, що треба діяти тільки згідно із затвердженими протоколами, а про весь комплекс заходів, що має бути застосований, для того щоб досягти найкращих результатів у більшості пацієнтів. Тобто ми маємо зробити не тільки все прописане в офіційних документах, а й керуватися основними принципами клінічного мислення та індивідуальним підходом з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку захворювання.

По-друге, на моє глибоке переконання, роль стандартів лікування та клінічних протоколів як універсального керівництва у наданні допомоги всім пацієнтам з одним діагнозом є певною мірою переоціненою. Офіційні керівництва все більше спрощуються та узагальнюються, втрачаючи індивідуальний підхід. Водночас такі очікувані кожні 3–5 років гайдлайни з лікування тії чи іншої нозології в неврології останнім часом стають все більш розмитими, без конкретних рекомендацій, та викликають більше запитань, ніж дають відповідей. Можу сказати, що щоразу, коли читаю фрази на кшталт «остаточного рішення немає, є потреба у подальшому вивченні» або «цей підхід може бути за-



стосований лише в рамках рандомізованого клінічного дослідження», я як спеціаліст з багаторічним досвідом відчуваю певний розпач.

По-третє, я абсолютно згодна, що на той момент, поки всі високоповажні експерти — автори гайдлайнів чи клінічних настанов узгодять свою думку щодо певних підходів у лікуванні, ефективності препаратів тощо, з'являються нові дані, оцінка яких буде зроблена ще через кілька років в оновлених рекомендаціях, і це безкінечний процес. Тобто відсікається думка, що лікар може бути незалежним експертом, мати власний досвід використання того чи іншого терапевтичного підходу, може самостійно приймати чи не приймати дані тих чи інших досліджень, а не очікувати розпорядження на це від адміністративних органів.

З іншого боку, я згодна, що не може не бути обмежень, стандартних підходів чи загальноприйнятих схем

лікування, однак патогенетично обумовлені стратегії, урахування додаткових чинників мають підтримуватися в практичній медицині. Ми так багато можемо зараз дослідити, виявити, підтвердити. Я кажу з точки зору невролога, який застав ті часи, коли ми лише гіпотетично говорили про пенумбру, а зараз маємо можливість її візуалізувати.

Таким чином, в умовах стрімкого розвитку медицини взагалі та неврології зокрема лікар має критично оцінювати доказову базу та адаптувати її до потреб конкретного пацієнта. Це дозволить підвищити ефективність лікування з більш точним попаданням в ціль при виборі терапії, скоротити час досягнення терапевтичного ефекту, мінімізувати ризик розвитку небажаних реакцій, поліпшити якість життя пацієнтів, забезпечити більш комфортний перебіг лікувального процесу, зменшити витрати на неефективні препарати.

Коли пацієнт відчуває, що його думка враховується, він більш схильний дотримуватися рекомендацій лікаря, збільшується задоволеність та довіра, що по-

зитивно позначається на результативності лікування, оскільки пацієнт більш мотивований виконувати рекомендації лікаря і активно включитися в процес одужання. Приймаючи рішення спільно з родиною, важливо відкрито обговорювати ризики й очікувані результати у межах етики та регуляторних рамок.

Оскільки інновації часто випереджають офіційні гайдлайни та протоколи, обов'язком лікаря є збереження прозорої логіки лікування, захист прав пацієнта на усвідомлену згоду та дотримання професійної незалежності від будь-якого промоційного тиску. Тобто лікар повинен мати свободу і можливість діяти ширше стандартів, бачити пацієнта як унікальну особистість і діяти в його інтересах.

А яка ваша думка, шановні колеги?

Запрошую до дискусії на шпальтах журналу!

*З повагою, головний редактор
«Міжнародного неврологічного журналу»,
д.мед.н., завідувачка кафедри неврології
НУОЗУ імені П.Л. Шупика
професор Марина Тріщинська ■*

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України; серія АГ № 599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Приборкай енергію ХВИЛІ



ТОПІРОМАКС

топірамат

- ◆ Доведена ефективність у лікуванні резистентних форм епілепсії¹⁻⁴
- ◆ Препарат першої лінії для профілактики мігрені⁴⁻⁸

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ТОПІРОМАКС

Діюча речовина. Топірамат. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить топірамату 25 мг або 100 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Фармакологічні властивості. Топірамат блокує натрієві канали і притуплює виникнення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполіризації меморани нейрона; підвищує активність γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) у деяких підтипах ГАМК-рецепторів, а також модулює активність самих ГАМК-рецепторів індукуючи потік іонів хлору у нейрон, що свідчить про посилення топіраматом активності цього інгібіторного нейротрансмітатора, парасимпатично активує калієві канали чутливості підтипу калієві/АМПК (α-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонова кислота)-рецепторів до глутамату, не впливає на активність N-метил-D-аспарату (NMDA) щодо підтипу NMDA-рецепторів. Показання. Монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно генералізованих нападів та з первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами. Додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно генералізованих нападів або з первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами та лікування при нападах, асоційованих із синдромом Леннікса-Гасто. Профілактика нападів мігрені у дорослих після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування. Топірамат не рекомендований для лікування гострих станів. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Профілактика мігрени у вагітних та жінок репродуктивного віку, якщо тільки вони не застосовують ефективні методи контрацепції. Побічні реакції. Назофарингіт, анемія, піврутність, анорексія, зниження апетиту, депресія, брадикардія, безсоння, тривожність, сплутаність свідомості, дезорієнтація, порушення спонтанного мовлення, зміни настрою, запаморочення, головний біль, парестезія, сонливість, омеля, погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги, гіпогвазія, порушення координації, ністагм, дизартрія, диплопія, затуманення зору, розлади зору, біль у вухах, вертиго, порушення слуху, диспное, ринорея, диспептичні явища, діарея, нудота, дискомфорт у животі, парестезія слизової оболонки порожнини рота, гастрит, алопеція, свербіж, висипання, артралгія, спазми м'язів, м'язова слабкість, біль у м'язах грудної клітки, дизурія, нефролітоз, часте сечовипускання, втомлюваність, астения тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: № UA/9877/01/01, UA/9877/01/02. Наказ МОЗ України № 1820 від 16.08.2019. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Acino» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 1. Bresnahan R, Hounscome J, Jaffe N, Hulton JL, Marson AG. Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014, Issue 2. Art. No.: CD001417. 3. Deborah Guery, Sylvain Rheims et al. Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2021;17:2229-2242. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Топіромат, Р. П. МОЗ України: № UA/9877/01/01, UA/9877/01/02. Наказ МОЗ України № 1820 від 16.08.2019. 5. Hans-Christoph Diener et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine. Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the American Society of Neurology. Clinical & Translational Neuroscience January-June 2019; 1-40. 6. Jessica Alami et al. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2023;61:021-1033. 7. Silberstein SD, et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 78 April 24, 2012; 1336-1346. 8. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frisberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. Available at: <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/g10090.pdf>. Accessed April 10, 2010.

УДК 616.8-009.7-07-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.22.1.2026.1230>Сухоносова О.Ю., Літовченко Т.А., Коренєв С.М., Тондїй О.Л.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Сучасна тактика діагностики та лікування ТИКОЗНИХ РОЗЛАДІВ

Резюме. Тикозні розлади є гетерогенною групою патологічних станів, що переважно маніфестують у дитячому віці та характеризуються раптовими, швидкими, повторюваними, неритмічними рухами або вокалізаціями. Їх поширеність становить близько 0,5–1 % у загальній популяції з переважанням осіб чоловічої статі. Значна частка пацієнтів має коморбідні стани, зокрема СДУГ, obsесивно-компульсивний розлад, тривожні та афективні розлади, що суттєво впливає на якість життя та адаптивне функціонування. У статті наведена класифікація тикозних розладів згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 11-го перегляду (МКХ-11), повний перехід на використання якої у медичній практиці в Україні заплановано з 1 січня 2027 року. Патолофізіологія тикозних розладів пов'язана з дисфункцією кортикостріатоталамо-кортикальних ланцюгів і нейромедіаторним дисбалансом. Ключову роль відіграє дофамінергічна система, а також ГАМК-, глутамат-, серотонін- та холінергічні механізми. Нейровізуалізаційні дослідження демонструють структурні та функціональні зміни базальних гангліїв, зокрема стріатуму, а також додаткової моторної кори. Генетична складова є значущою: спадковість оцінюється у 0,58–0,77 із залученням полігенних варіантів (SLITRK1, HDC, CNTNAP2, NRXN1 тощо). Вплив мають і епігенетичні та середовищні фактори, включно з перинатальними ускладненнями та інфекціями. Діагностика базується на клінічних критеріях DSM-5-TR та МКХ-11 із урахуванням тривалості, типу та комбінації тиків. Використовуються стандартизовані шкали оцінки, серед яких золотим стандартом є YGTSS. Додаткові обстеження (ЕЕГ, МРТ) застосовують для диференційної діагностики. Терапевтична стратегія є мультимодальною. Першою лінією є поведінкова терапія. За недостатньої ефективності застосовують фармакотерапію: антагоністи дофаміну (арипіразол, рисперидон), α 2-адренергічні агоністи (клонідин, гуанфацин) та інші засоби, зокрема топірамаат у резистентних випадках. Індивідуалізований підхід дозволяє оптимізувати контроль симптомів і поліпшити якість життя пацієнтів.

Ключові слова: тикозні розлади; Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду; діагностика; лікування

Вступ

Тикозні розлади є патологічними станами, частота яких різко збільшилась останнім часом і які потребують ретельної уваги до діагностики, диференціальної діагностики, лікування та спостереження, особливо з огляду на те, що більшість з них виникають у дитинстві. Усе це обумовлює актуальність цієї теми, потребує як імплементації оновлених вітчизняних наказів та настанов, так і ознайомлення з міжнародними рекомендаціями, з огляду на етіо-

логічні та патолофізіологічні особливості формування цієї патології [1–4].

Поширеність тикозних розладів оцінюється приблизно в 0,5–1 % від загальної популяції, з помітним переважанням чоловіків (співвідношення чоловіків і жінок коливається від 3 : 1 до 4 : 1) [5, 6]. Типовий вік початку захворювання становить від 6 до 8 років, і симптоми часто мають тенденцію до наростання та спаду, коливаючись за частотою, інтенсивністю та складністю [2, 3].

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Сухоносова Ольга Юріївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету, пр. Науки, 4, м. Харків, 61000, Україна; e-mail: oy.sukhonosova@knmu.edu.ua; тел.: +380 (67) 576-48-52

For correspondence: Olga Sukhonosova, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, 61000, Ukraine; e-mail: oy.sukhonosova@knmu.edu.ua; tel.: +380 (67) 576-48-52

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

Супутні захворювання є поширеними та включають синдром дефіциту уваги/гіперактивності (СДУГ), обсесивно-компульсивний розлад (ОКР), тривожність та розлади настрою, причому СДУГ діагностується у значної частки пацієнтів, а тривога та розлади настрою вражають близько третини осіб [3, 4]. ОКР також є основним супутнім захворюванням, поширеність якого, як повідомляється, коливається від 20 до 60 %. Ці супутні захворювання часто призводять до довічних порушень адаптивного функціонування та суттєво впливають на якість життя. Клінічний спектр тикозних розладів охоплює низку симптомів та пов'язаних з ними станів [4–6].

Метою цього дослідження є ознайомлення з класифікацією тикозних розладів згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 11-го перегляду (МКХ-11), повний перехід на використання якої в Україні заплановано на 1 січня 2027 року, і європейськими рекомендаціями з діагностики та фармакологічного лікування тикозних розладів і синдрому Туретта.

Матеріали та методи

Тики — короткі, раптові, мимовільні, неритмічні, повторювані та стереотипні рухи або звуки, що можуть з'являтися періодично або постійно [7].

Згідно з Діагностичним та статистичним посібником з психічних розладів, п'яте видання, оновлена версія (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 — Text Revision, DSM-5-TR, 2022), офіційним посібником з діагностики та статистики психічних розладів, створеним Американською психіатричною асоціацією, тикозні розлади класифікуються як нейро-розвиткові розлади:

307.21 Транзиторний тикозний розлад — моторні та/або вокальні тики, присутні менше 1 року.

307.22 Хронічний руховий чи вокальний тикозний розлад — моторні або вокальні тики (але не обоє разом), присутні протягом більше 1 року.

307.23 Розлад Туретта — наявність кількох моторних тиків і хоча б одного вокального тиків, які тривають більше 1 року.

307.20 Інший (уточнений) тиковий розлад — симптоми не повністю відповідають критеріям конкретного розладу.

307.20 Неуточнений тикозний розлад: недостатньо інформації для точного діагнозу [7].

Наказом МОЗ України від 23.04.2025 № 703 затверджено Операційний план переходу на Міжнародну класифікацію хвороб 11-го перегляду на 2025–2026 роки. Повний перехід на використання МКХ-11 у медичній практиці в Україні заплановано з 1 січня 2027 року.

На відміну від DSM-5, де тикозні розлади віднесені до категорії нейророзвиткових розладів, згідно з МКХ-11 тикозні розлади належить до класу 08 — нервові хвороби, підкласу 08A — рухові розлади [8].

8A05 — Тикозні розлади

Розлади, що характеризуються короткими, раптовими рухами, що повторюються (рухові тики) або звуковими (звукові або вокальні тики), які можуть бути

тимчасово пригнічені, їм зазвичай передують сильне бажання здійснити тик. Найбільш поширеною причиною тиків у дитячому віці є синдром Туретта.

Уточнюючі діагнози (4)

1. 8A05.0 — Первинні тики або тикозні розлади

Первинні тики або тикозні розлади характеризуються хронічними руховими або вокальними тиками. Визначаються як раптові, швидкі, неритмічні та повторювані рухи або вигуки (звуки). Для встановлення діагнозу необхідна їх наявність хоча б протягом року, хоча вони можуть бути непостійними.

Містить 6 уточнюючих діагнозів.

1) 8A05.00 — Синдром Туретта.

Включено: Комбіновані вокальні та множинні моторні тики.

2) 8A05.01 — Хронічний моторний тикозний розлад.

Виключено: Синдром Туретта (8A05.00).

3) 8A05.02 — Хронічний вокальний тикозний розлад.

Виключено: Синдром Туретта (8A05.00).

4) 8A05.03 — Минущі моторні тики.

5) 8A05.0Y — Інші уточнені первинні тики або тикозні розлади.

6) 8A05.0Z — Первинні тики або тикозні розлади, неуточнені.

2. 8A05.1 — Вторинні тики

Тикозний розлад як прямий фізіологічний наслідок попередньої інфекції, дії препаратів чи хвороби.

1) 8A05.10 — Інфекційні або постінфекційні тики.

2) 8A05.11 — Тики, пов'язані з порушеннями розвитку.

3) 8A05.1Y — Інші уточнені вторинні тики.

4) 8A05.1Z — Вторинні тики, неуточнені.

3. 8A05.Y — Інші уточнені тикозні розлади.

4. 8A05.Z — Тикозні розлади, неуточнені [8].

Етіологія й патогенез тикозних розладів

Фундаментальне розуміння схеми кортикостріатоталамокортикальних (КСТК) ланцюгів та інтегрованих нейромедіаторних систем є важливим для розуміння потенційних патофізіологічних механізмів і методів лікування тикозних розладів. Залучені схеми являють собою динамічну мережу взаємопов'язаних гальмівних і збуджуючих впливів, що забезпечують потенційні множинні ділянки впливу (рис. 1) [2].

КСТК-ланцюги включають рухові, окорухові, дорсолатеральні префронтальні, орбітофронтальні та лімбічні контури, пов'язані з різними поведінковими корелятами [9–11]. Руховий ланцюг бере початок від додаткової рухової кори та проектується до путамену, впливаючи на симптоми тиків, тоді як окоруховий ланцюг починається у лобових полях очей та з'єднується з хвостатою частиною, потенційно впливаючи на очні тики. Дорсолатеральний префронтальний ланцюг пов'язує ділянки Бродмана 9 та 10 з дорсолатеральною хвостатою частиною, опосередковуючи виконавчі функції та моторне планування. Латеральний орбітофронтальний ланцюг, що проектується від нижньої латеральної префронтальної кори до вентральної медіальної

хвостаті частини, пов'язаний з obsесивно-компульсивною поведінкою та змінами особистості. Лімбічний ланцюг виникає в поясній звивині та проектується до вентрального стріатуму, який також отримує входні дані від мигдалини, гіпокампа, медіальної орбітофронтальної кори, а також енторинальної та периринальної кори; з цим ланцюгом можуть бути пов'язані різноманітні поведінкові розлади [12, 13].

Структури базальних гангліїв, особливо стріатум (хвостате ядро та путамен), часто залучені до патогенезу тиків. Описано зменшення об'єму хвостатого ядра, витончення сенсомоторної кори та підвищену кортико-стріарну активність. Дослідження МРТ демонструють структурні аномалії в підкіркових ядрах, а метаболічна візуалізація — порушення активності додаткової моторної кори [14, 15].

Порушення регуляції дофаміну, зокрема дисбаланс між тонічним та фазним вивільненням дофаміну, є центральним у патофізіології тикозних розладів. Надмірна нігростріарна дофамінергічна активність і дисбаланс між прямим та непрямим ланцюгами базальних гангліїв пов'язані з проявами тиків. Антагоністи дофаміну ефективні у лікуванні, тоді як агоністи дофаміну можуть індукувати або посилювати тики. Гіпотеза фазотонічного контролю дофаміну стверджує, що швидкі зміни синаптичного вмісту дофаміну лежать в основі генерації тиків [12]. Інші нейромедіатори, включно з ГАМК, глутаматом, серотоніном та ацетилхоліном, також беруть участь. Зниження кількості ГАМКергічних інтернейронів та зміна зв'язування з ГАМК-рецепторами були зареєстровані в стріатумі та корі головного мозку, порушення глутамату та серотоніну також спостерігалися в візуалізаційних дослідженнях [1, 2, 14, 15].

Інсулярна та поясна кора задіяна у передчуттєвих позивах та генерації тиків, причому функціональна візуалізація показує активацію в цих ділянках до початку тиків. Також задіяні таламус і мозочок, причому мозочок виступає як вузол у мережах пригнічення тиків. Нейровізуалізація, електрофізіологія, посмертні дослідження та дослідження на тваринних моделях з'ясували ці механізми, висвітлюючи структурні та функціональні порушення в КСТК-ланцюгах. Нові дані свідчать про те, що нейроактивні стероїди, як-от дегідроепіандростерону сульфат та алопрегнанолон, можуть модулювати тики [16, 17].

Тикозні розлади мають виражену генетичну основу зі спадковістю 0,58–0,77, що підтверджено близнюковими дослідженнями. Конкордантність у монозиготних близнюків значно вища, ніж у дизиготних. Родичі першого ступеня мають у десятки разів вищий ризик розвитку розладу [18, 19].

Генетичний ризик є полігенним і включає гени SLITRK1, HDC, CNTNAP2, NRXN1, CNTN6. Спостерігається перетин генетичного ризику з ОКР, СДУГ та РАС [20].

Епігенетичні механізми включають зміни метилювання та експресії мікроРНК [21].

До факторів ризику розвитку тикозних розладів у довші належать пренатальні та перинатальні усклад-

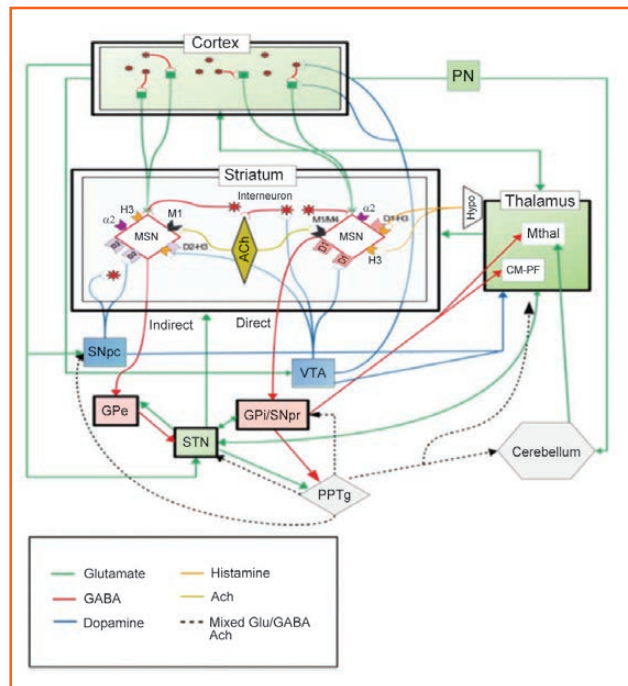


Рисунок 1. Нейромедіатори в межах КСТК-кола та їх взаємопов'язаних шляхів

Примітки: ACh — ацетилхолін; CM-PF — центромедіально-парафасцикулярне ядро; Glu — глутамат; GABA — гамма-аміномасляна кислота; GPe — зовнішня біла куля; GPi — внутрішня біла куля; Нуро — гіпоталамус; Mthal — руховий таламус; NAc — прилегле ядро; SMA — додаткова рухова ділянка; SNT — субталамічна ділянка; SNpc — чорна субстанція (sustantia nigra pars compacta); SNpr — чорна субстанція (sustantia nigra pars reticulata); PN — ядро мосту; PPTg — ядро педукулопонтинної покривки; VTA — вентральна тегментальна ділянка [2].

нення, як-от куріння матері, низька маса тіла при народженні та стрес матері, а також акушерські фактори, як-от порушення росту плода, передчасні пологи, та зовне передлежання плода та кесарів розтин. Інфекції раннього життя, зокрема стрептококові інфекції групи А, досліджувалися на предмет їх ролі в тикозних розладах, при цьому гіпотеза про дитячі автоімунні нейропсихіатричні розлади, пов'язані зі стрептококовою інфекцією (PANDAS), залишається суперечливою через суперечливі докази причинно-наслідкового зв'язку. Активація імунної системи та запалення були пов'язані з патогенезом та клінічним перебігом тикозних розладів [22, 23].

Клінічна картина та діагностичні критерії

У 2011 році робоча група Європейського товариства з вивчення синдрому Туретта (ESSTS) розробила перші європейські рекомендації з оцінки синдрому Туретта [9], у 2022 році було представлено оновлену версію 2.0 цих європейських клінічних рекомендацій щодо синдрому Туретта та інших тикозних розладів [1, 3, 4].

Загальне обстеження як дітей, так і дорослих включає оцінку найбільш виснажливих скарг і симп-

томів, оцінку розвитку симптомів та запити про потенційні стресові фактори та тригери. Особливо у дітей та підлітків збирається анамнез розвитку та оцінюється функціонування сім'ї, зокрема стилі виховання батьків та батьківські конфлікти, соціальна мережа, фінансова та житлова ситуація. У дорослих також оцінюється статус партнера, поточна робота та фінансова/житлова ситуація. Крім того, якщо доступний, анамнез щодо тиків, ОКР, сімейного анамнезу СДУГ та статусу захворювання збирається у батьків, партнера або опікунів, які перебувають поблизу пацієнта [1, 24, 25].

Тикозні розлади характеризуються раптовими, швидкими, повторюваними, неритмічними та мимовільними рухами або вокалізацією, які можуть бути простими або складними за своєю природою (табл. 1) [8].

За залученістю груп м'язів тики бувають:

1. *Мімічні* (лицеві).
2. *Голосові або вокальні* — із залученням голосових м'язів:

1) прості, з елементарною вокалізацією;
2) складні — наприклад, викрикування нецензурних слів — копролалія.

3. *Респіраторні* (із залученням дихальних м'язів — наприклад, хрюкання, покашлювання, шумне видихання або втягування повітря).

4. *Оперкулярні* (із залученням жувальної мускулатури — наприклад, цокання, цмокання, човкання, клацання зубами).

5. *Мануальні* (із залученням м'язів верхніх кінцівок — наприклад, обертання кистями рук, стискання кулака, потирання долонь, клацання пальцями).

б. *Фокальні* (об'єднує тики м'язів голови, обличчя, тулуба та кінцівок).

За поширеністю

1. *Локальні* — із залученням однієї групи м'язів.

2. *Генералізовані* — із залученням кількох груп м'язів (можуть нагадувати цілеспрямований руховий акт).

За тривалістю

1. *Транзиторні* або тимчасові, з тривалістю не більше року.

2. *Хронічні*.

За складністю

1. *Прості* — елементарні рухи (наприклад, примружування, підморгування, рух вухами, наморщування чола, зведення брів тощо).

2. *Складні* — комплексні складні рухи із залученням багатьох м'язів.

Прості моторні тики включають повторювані рухи окремих груп м'язів, як-от моргання очима, посмикування шиею або знизування плечима, тоді як складні моторні тики складаються зі скоординованих рухів, що залучають кілька груп м'язів, як-от повторювана поведінка, пов'язана з доглядом за собою, або сильне згинання колін. Прості вокальні тики — це невербальні звуки, як-от прочищення горла або бурчання, тоді як складні вокальні тики — це зрозумілі слова, рідко можуть проявлятися як копролалія, повторювана вокалізація непристойностей. Тики часто посилюються під час стресу та можуть поліпшуватися під час діяльності, що вимагає помірної фізичної або розумової активності. Зазвичай вони пригнічуються на короткі періоди, і пригнічення може призвести до дискомфорту або посилення передчуттів, які є неприємними відчуттями або

Таблиця 1. Різні типи тиків та їх характеристики

Тип тиків	Типові характеристики
Моторний	Виникає у довільній мускулатурі та залучає окремі м'язи або групи м'язів
Вокальний	Складається з будь-якого шуму, що виникає внаслідок руху повітря через ніс, рот або глотку
Зв'язаний зі стимулом	Виникає у відповідь на внутрішні або зовнішні подразники (зорові, фонетичні, тактильні або психічні)
Блокування	Моторні або вокальні тики, що переривають довільні дії без зміни свідомості (порушення плавності мовлення або ходи)
Простий	Обмежений одним м'язом або однією групою м'язів (наприклад, моргання очима, посмикування носа, випинання язика), прості, беззмстовні звуки (наприклад, хрюкання, прочищення горла, кашель, шморгання носом та гавкіт)
Комплексний	Залучення більшої кількості груп м'язів (наприклад, повторювані дотики до предметів або людей, повторювані непристойні рухи (копропраксія), наслідування інших (ехо-праксія) Складні вокальні тики — це слова або фрази, що виражають непристойності (копролалія), повторюють інших (ехолалія) або повторюють себе (паліалія)
Клонічний	Триває менше ніж 100 мс
Дистонічний	Триває більше ніж 300 мс Повторювана аномальна постава, що може спостерігатися при дистонії
Тонічний	Триває більше ніж 300 мс Відносно довга тривалість скорочення (наприклад, м'язів спини) без прояву аномальних поз

психічними потягами, що полегшуються тиком. Тики часто пов'язані з тимчасовою здатністю їх пригнічувати, хоча зазвичай вони вважаються мимовільними рухами [2, 26, 27].

Повторюваність, частота й інтенсивність тиків коливаються у часі, демонструючи то наростаючий, то спадаючий характер. Тикам часто передують передвісні позиви, які являють собою дискомфортні відчуття або психічні позиви, що полегшуються тиком. DSM-5 визначає тимчасовий тик як руховий та/або вокальний тик, що наявний менше ніж 1 рік з моменту початку захворювання та починається до 18 років. Хронічний руховий або вокальний тик вимагає наявності або рухового, або вокального тиків (але не обох) більше ніж 1 рік та починається до 18 років. Синдром Туретта діагностується за наявності кількох

рухових тиків та принаймні одного вокального тика, не обов'язково одночасно, що триває більше ніж 1 рік та починається до 18 років [7, 8].

Товариство рухових розладів пропонує шість шкал для оцінки тиків, включно з тяжкістю, порушенням та передчуттєвими позивами: Єльську глобальну шкалу тяжкості тиків (YGTSS), клінічне глобальне враження синдрому Туретта (TS-CGI), шкалу розладу Туретта (TDS), шкалу тяжкості синдрому Шапіро — Туретта (STSSS), шкалу передчуттєвих позивів до тиків (PUTS) та переглянуту шкалу передчуттєвих позивів до тикових розладів (PUTS-R). Шість інших шкал були оцінені як «рекомендовані»: шкала оцінки тиків Rush Video-Based Tic Rating Scale (RVTRS), опитувальник для оцінки моторних тиків, нав'язливих станів та компульсій, вокальних

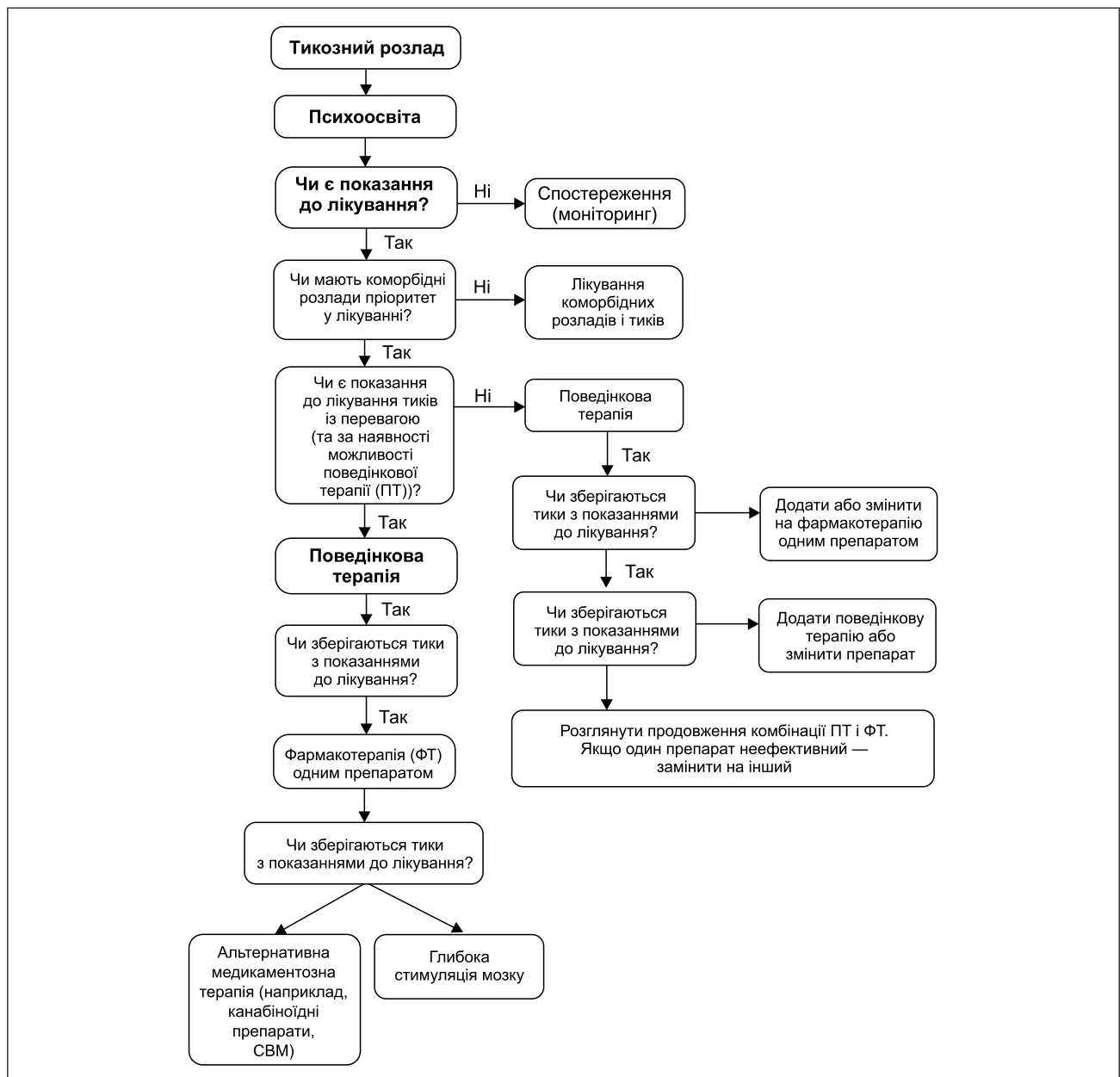


Рисунок 2. Алгоритм лікування тикових розладів

тиків (MOVES), глобальна шкала синдрому Туретта (TSGS), глобальна шкала оцінки тиків (GTRS), опитувальник батьківських тиків (PTQ) та список симптомів синдрому Туретта (TSSL) [1, 2, 28, 29].

Єльська глобальна шкала тяжкості тиків (YGTSS) все ще є золотим стандартом для оцінки тиків.

Фізичне та неврологічне обстеження проводяться ретельно, особливо коли є клінічні показання, щоб виключити інші неврологічні захворювання на додаток до тиків. Додаткові дослідження, зокрема електроенцефалографія, проводяться з метою виключення інших можливих захворювань, які можуть викликати подібні симптоми, наприклад фокальної епілепсії. При підозрі на органічне ураження головного мозку використовується магнітно-резонансна томографія [30–33].

Терапевтичні підходи та нейробиологічні втручання

У 2022 році ESSTS опублікувало оновлення частини про фармакологічне лікування європейських рекомендацій щодо синдрому Туретта та тиків, засноване на огляді нової літератури, з особливою увагою до інших рекомендацій, заснованих на доказах, метааналізів та рандомізованих подвійних сліпих досліджень. На рис. 2 наведений алгоритм лікування тикозних розладів [4].

Поведінкова терапія вважається методом першої лінії лікування тикозного розладу, причому тренінг зі скасування звичок (Habit Reversal Training) та комплексне поведінкове втручання при тиках (Comprehensive Behavioral Intervention for Tic) продемонстрували ефективність у рандомізованих контрольованих дослідженнях та метааналізах [4, 34–37].

Фармакологічне лікування слід розглядати, коли поведінкові втручання неефективні або недоступні (наприклад, відсутність доступу до поведінкової терапії, зокрема через її вартість, або фактори пацієнта, як-от вік, когнітивні функції або готовність до участі) або коли у пацієнтів спостерігаються тяжкі, агресивні тики, які потребують негайного лікування [38, 39].

Синдром Туретта та інші тикозні розлади пов'язують з дисфункцією багатьох нейромедіаторних систем, особливо дофамінергічної. Антагоністи дофамінових рецепторів демонструють найсильнішу емпіричну підтримку, але часто обмежені побічними ефектами (рис. 3) [2].

Опитування ESSTS показує, що арипіпразол, який належить до групи атипичних антипсихотичних препаратів, зараз є найпоширенішим засобом для фармакологічного лікування синдрому Туретта в обох вікових групах (діти та підлітки, дорослі). Це може бути результатом кількох факторів, одним з яких є його унікальний фармакологічний профіль як часткового агоніста дофаміну [40], а також наявність кількох РКД з достатніми розмірами вибірки, які документують сприятливе співвідношення користі та ризику, переважно завдяки його позитивному профілю побічних ефектів [41, 42]. Тіаприд, другий за частотою призначення препарат дітям та підліткам з тиками, особливо в Німеччині, має

подібний до арипіпразолу механізм дії, демонструючи максимум 80 % зайнятості дофамінових рецепторів навіть за наявності надмірних концентрацій тіаприду. Крім цих, до групи атипичних антипсихотичних препаратів належить рисперидон, який має добру доказову базу, але пов'язаний зі збільшенням маси тіла та метаболічними побічними ефектами [43, 44].

Типові антипсихотики, наприклад галоперидол, попри доведену ефективність і офіційну реєстрацію в Європі, використовуються рідше через несприятливий профіль побічних дій [4, 45].

Окрім дисфункції дофамінергічної системи, існують дисбаланси в інших нейромедіаторних системах, включно з серотонінергічною, норадренергічною, глутаматергічною, ГАМКергічною, холінергічною, гістамінергічною, ендоканабіноїдною та опіїдною системами [2, 46, 47]. Ці висновки дають певне обґрунтування для використання речовин, відмінних від препаратів, що блокують дофамін, особливо для лікування тиків, стійких до дофамінмодуючих агентів. Європейське опитування задокументувало, що норадренергічні препарати — альфа-2-адренергічні агоністи (клонідин, гуанфацин) є третіми за частотою застосування препаратами для обох вікових груп. Важливо, що норадренергічні препарати мають низьку ефективність у пацієнтів лише з тиками, але ця ефективність значно зростає у пацієнтів (особливо дітей та підлітків) з комбінацією тиків та СДУГ щодо зменшення як тиків, так і симптомів СДУГ [48, 49].

У випадках, стійких до лікування, можна розглянути призначення препаратів, база доказів яких все ще обмежена та які рідше призначаються експертами ESSTS. Розумним вибором є антипсихотичні препарати, зокрема галоперидол, пімозид, кветіапін, сульпірид та амисульпірид, а також препарати на основі канабісу, топірамат та ін'єкції ботулотоксину [4, 47, 48]. З цих препаратів найкраще зарекомендував себе топірамат. У 2020 році були опубліковані результати метааналізу рандомізованого контрольованого дослідження з оцінки ефективності та переносимості топірамату при тикозних розладах у дітей порівняно з галоперидолом та тіапридом [33]. Загалом у цей метааналіз було включено 15 досліджень за участю 1070 осіб віком від 2 до 17 років, з яких 693 (64,71 %) були чоловічої статі, причому 14 досліджень оцінювали ефективність топірамату для лікування тикозних розладів. Результати показали, що топірамат був ефективнішим, ніж контрольні препарати (RR: 1,13, 95% довірчий інтервал: [1,06–1,20], $I^2 = 36\%$, $Q = 20,31$, $p = 0,09$). Щодо побічних ефектів, у метааналіз було включено 15 досліджень, і результати показали, що топірамат мав менше побічних ефектів, ніж контрольні препарати (RR: 0,54, 95% довірчий інтервал: [0,46–0,65], $I^2 = 45\%$, $Q = 25,49$, $p = 0,03$). Був зроблений висновок, що порівняно з галоперидолом та тіапридом топірамат видається перспективним препаратом з хорошою ефективністю та переносимістю у дітей з тикозними розладами. Також топірамат є потенційним засобом вибору для пацієнтів із тиками, які мають ожиріння або ОКР [33].

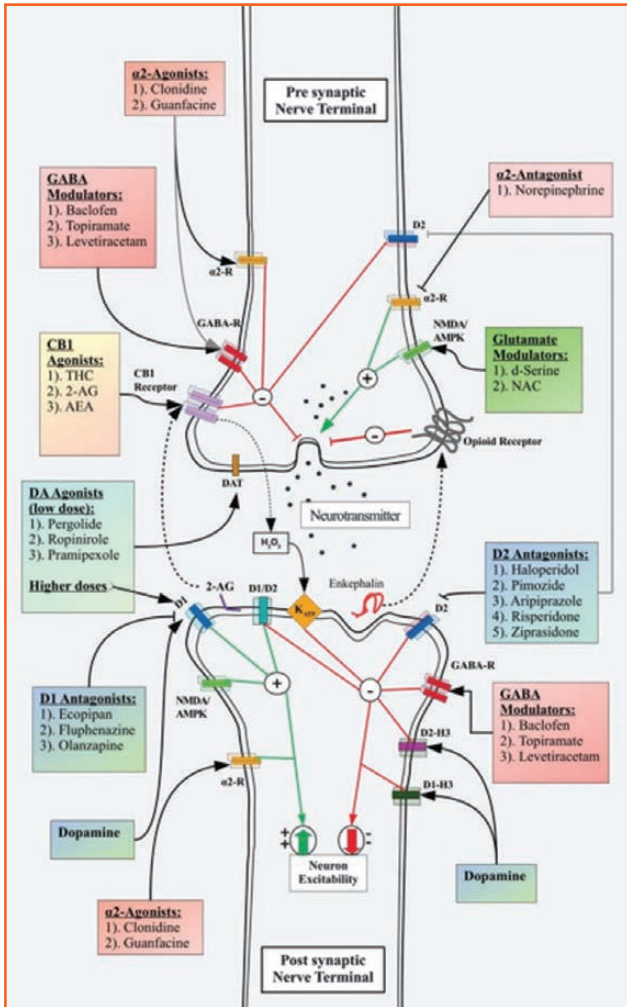


Рисунок 3. Діаграма, що показує взаємодію фармакологічних препаратів, які використовуються для пригнічення тиків, та їх пре- й постсинаптичні ефекти

Примітка: $\alpha 2$ -агоністи впливають на пре- та постсинаптичні $\alpha 2$ -рецептори, посилюючи спорідненість ГАМК до комплексу ГАМК-рецепторів (ГАМК-Р). Постсинаптично $\alpha 2$ -агоністи посилюють синаптичні імпульси в нейронах-реципієнтах, закриваючи канали циклічних нуклеотидів (HCN), активуючи гіперполяризацію та зменшуючи відтік катіонних іонів. Пресинаптично $\alpha 2$ -агоністи пригнічують збуджуючу глутаматергічну передачу пірамідних клітин у префронтальній корі. Нещодавно було розглянуто вплив взаємодії агоніста/антагоніста рецепторів D1 та D2. Механістичні ефекти гетеродимерів рецепторів D1-H3 та D2-H3 є гальмівними на постсинаптичних закінченнях. Було показано, що дофамін здійснює гальмівний контроль над колючими нейронами середнього розміру (MSN), діючи через гетеродимери D1-H3. Це контрастує з функціональністю D1-рецептора в прямому шляху, де дофамін має збуджуючий ефект на D1-експресуючі MSN. Канабіноїдний рецептор типу 1 (CB1) на глутаматергічних та ГАМКергічних кортикостріарних проєкціях активується зв'язуванням 2-AG та AEA. Ці ендоканабіноїди вивільняються фосфоліпідами постсинаптичної мембрани. Одним із внутрішньоклітинних ефектів пресинаптичної активації CB1 на ГАМКергічні інтернейрони є збільшення продукції мітохондріальної H_2O_2 . Ця H_2O_2 дифундує до сусідніх аксональних місць вивільнення, де вона активує H_2O_2 -чутливі K-АТФ-канали, що призводить до синаптичної депресії. Опіоїдні рецептори (мю, каппа та дельта) активуються ендogenousними та екзогенними опіоїдними агоністами. Хоча точні механізми невідомі, однак передбачається, що ендogenousні опіоїди знижують ГАМКергічний тонус у мезолімбичній/мезокортикальній системі шляхом пригнічення потенціалчутливих Ca^{2+} -каналів, посилення відтоку іонів K^+ та пригнічення внутрішньоклітинної аденілатциклази [2].

Рішення про призначення лікування певним засобом є індивідуальним вибором клініциста у співпраці з пацієнтом та його родиною та залежить від потреб, уподобань та пріоритетів пацієнта, а також від уподобань, досвіду та місцевих нормативних вимог лікаря [49–51]. Загалом рекомендовано титрування препарату за принципом «починати з низької дози, повільно збільшувати дозу», що означає, що терапію слід розпочинати з найнижчої можливої дози та поступово збільшувати її. Важливо пам'ятати, що дози антипсихотичних препаратів, які зазвичай використовуються для лікування тиків, значно нижчі, ніж ті, що використовуються для лікування психотичних розладів [52, 53]. Залежно від індивідуального профілю зв'язування з рецепторами кожен препарат несе ризик специфічних побічних ефектів [54, 55]. Тому, вибираючи найбільш підходящий препарат для пацієнта, слід враховувати не лише ефективність, але й потенційні побічні ефекти кожного препарату; також рекомендується ретельний моніторинг побічних ефектів [55, 56]. У разі припинення лікування рекомендується поступове зниження дози антипсихотичних препаратів, щоб уникнути дискінезії, пов'язаної з відміною [57–60].

Взагалі акцент робиться на індивідуалізованих, мультимодальних планах лікування, що поєднують поведінкові та фармакологічні стратегії [4, 61].

Висновки

Тикозні розлади являють собою складну групу патологічних станів з багатофакторною етіологією, що включає генетичні, нейробіологічні та патофізіологічні фактори. КСТК-ланцюги та дисбаланс нейромедіаторів, зокрема за участю дофаміну та гамма-аміномасляної кислоти, лежать в основі патофізіології цих розладів. Клінічна картина є гетерогенною, тики різняться за типом, частотою та тяжкістю, часто супроводжуючись коморбідними неврологічними та нейропсихіатричними станами, як-от синдром дефіциту уваги/гіперактивності та obsесивно-компульсивний розлад. Діагноз залишається клінічним, підтверджується детальним анамнезом та обстеженням, без остаточних біомаркерів на сьогодні.

Терапевтичні підходи надають пріоритет поведінковим втручанням, які спрямовані на передчуття потягів та механізми пригнічення тиків. Фармакологічні методи лікування, у першу чергу антагоністи дофамінових рецепторів та агоністи альфа-2 адренергічних рецепторів, забезпечують полегшення симптомів, але збалансовані з урахуванням побічних ефектів. Серед інших лікарських засобів топірамат є найбільш перспективним препаратом. Поточні дослідження нейробіологічних механізмів і нових терапевтичних мішеней продовжують поліпшувати розуміння та лікування тикозних розладів, що надасть можливість поліпшити якість життя пацієнтів.

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

Список літератури

1. Szejko N, Robinson S, Hartmann A, Ganos C, Debes NM, Skov L, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders — version 2.0. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):383-402. doi: 10.1007/s00787-021-01842-2.
2. Augustine F, Singer HS. Merging the pathophysiology and pharmacotherapy of tics. Baltimore (MD): Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine; [cited 2026 Feb 7].
3. Andrén P, Jakubovski E, Murphy TL, Woitecki K, Tarnok Z, Zimmerman-Brenner S, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders — version 2.0. Part II: psychological interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):403-423. doi: 10.1007/s00787-021-01845-z.
4. Roessner V, Eichele H, Stern JS, Skov L, Rizzo R, Mol Debes N, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders — version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):425-441. doi: 10.1007/s00787-021-01899-z.
5. Tic disorder. In: ScienceDirect [Internet]. Amsterdam: Elsevier; [cited 2026 Feb 7]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/tic-disorder>.
6. Muller-Vahl KR, Szejko N, Verdellen C, Roessner V, Hoekstra PJ, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):377-382. doi: 10.1007/s00787-021-01832-4.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5-TR. Lviv: Manuscript Publishing Company; 2024. 592 p.
8. ICD-11 classification of tic disorders. In: MKB-11 [Internet] [cited 2026 Feb 7]. Available from: <https://mkb-11.com>.
9. Roessner V, Rothenberger A, Rickards H, Hoekstra PJ. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20:153-154. doi: 10.1007/s00787-011-0165-5.
10. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, et al. Practice guideline recommendations summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92:896-906. doi: 10.1212/WNL.0000000000007466.
11. Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun MS, et al. Comprehensive systematic review summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92:907-915. doi: 10.1212/WNL.0000000000007467.
12. Liu ZS, Cui YH, Sun D, et al. Current status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China. *Front Psychiatry*. 2020;11:774. doi: 10.3389/fpsy.2020.00774.
13. Deeb W, Malaty IA, Mathews CA. Tourette disorder and other tic disorders. *Handb Clin Neurol*. 2019;165:123-153. doi: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00008-3.
14. Yang Y, Zhou J, Yang H, Wang A, Tian Y, Luo R. Structural and functional alterations in the brain gray matter among Tourette syndrome patients: a multimodal meta-analysis of fMRI and VBM studies. *J Neurol*. 2025 Jan 15;272(2):133. doi: 10.1007/s00415-024-12852-w..
15. Greydanus DE, Tullio J. Tourette's disorder in children and adolescents. *Transl Pediatr*. 2020;9(Suppl 1):S94-S103. doi: 10.21037/tp.2019.09.11.
16. Mittal SO. Tics and Tourette's syndrome. *Drugs Context*. 2020;9:2019-12-2. doi: 10.7573/dic.2019-12-2.
17. Singer HS. Tics and Tourette syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25:936-958. doi: 10.1212/CON.0000000000000752.
18. Billnitzer A, Jankovic J. Current management of tics and Tourette syndrome: behavioral, pharmacologic, and surgical treatments. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1681-1693. doi: 10.1007/s13311-020-00914-6.
19. Chadehumbe MA, Brown LW. Advances in the treatment of Tourette's disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21:31. doi: 10.1007/s11920-019-1018-z.
20. Cothros N, Medina A, Pringsheim T. Current pharmacotherapy for tic disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21:567-580. doi: 10.1080/14656566.2020.1721465.
21. Essoe JK-Y, Grados MA, Singer HS, et al. Evidence-based treatment of Tourette's disorder and chronic tic disorders. *Expert Rev Neurother*. 2019;19:1103-1115. doi: 10.1080/14737175.2019.1643236.
22. Jankovic J. Treatment of tics associated with Tourette syndrome. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127:843-852. doi: 10.1007/s00702-019-02105-w.
23. Jimenez-Shahed J. Medical and surgical treatments of Tourette syndrome. *Neurol Clin*. 2020;38:349-366. doi: 10.1016/j.ncl.2020.01.006.
24. Pandey S, Dash D. Progress in pharmacological and surgical management of Tourette syndrome and other chronic tic disorders. *Neurologist*. 2019;24:93-108. doi: 10.1097/NRL.0000000000000218.
25. Rizzo R, Gulisano M. Treatment options for tic disorders. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:55-63. doi: 10.1080/14737175.2020.1698950.
26. Seideman MF, Seideman TA. A review of the current treatment of Tourette syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25:401-412. doi: 10.5863/1551-6776-25.5.401.
27. Yang C, Yi Q, Zhang L, et al. Safety of aripiprazole for tics in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15816. doi: 10.1097/MD.00000000000015816.
28. Anandan C, Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders: an update. *Toxins (Basel)*. 2021;13:42. doi: 10.3390/toxins13010042.
29. Camargo CHF, Teive HAG. Use of botulinum toxin for movement disorders. *Drugs Context*. 2019;8:212586. doi: 10.7573/dic.212586.
30. Moretti A. Is botulinum toxin effective and safe for motor and phonic tics in patients affected by Tourette syndrome? *Dev Med Child Neurol*. 2020;62:274-276. doi: 10.1111/dmcn.14472.
31. Artukoglu BB, Bloch MH. The potential of cannabinoid-based treatments in Tourette syndrome. *CNS Drugs*. 2019;33:417-430. doi: 10.1007/s40263-019-00627-1.
32. Qi H, Liu R, Zheng W, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine for Tourette's syndrome: meta-analysis. *Asian J Psychiatr*. 2020;47:101853. doi: 10.1016/j.ajp.2019.101853.
33. Yu L, Yan J, Wen F, et al. Revisiting the efficacy and tolerability of topiramate for tic disorders: meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020;30:120-128. doi: 10.1089/cap.2019.0161.
34. Rothenberger A, Roessner V. Psychopharmacotherapy of obsessive-compulsive symptoms within the framework of Tourette syndrome. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17:703-709. doi: 10.2174/1570159X16666180828095131.
35. Martino D, Hedderly T. Tics and stereotypies: a comparative clinical review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;59:117-124. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.02.005.
36. Putignano D, Clavenna A, Reale L, Bonati M. Evidence-based choice for antipsychotics in children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:769-776. doi: 10.1007/s00228-019-02641-0.

37. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, et al. Safety of psychotropic medications in youth: meta-review. *World Psychiatry*. 2020;19:214-232. doi: 10.1002/wps.20765.
38. Barton BB, Segger F, Fischer K, et al. Weight gain caused by antipsychotics: systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19:295-314. doi: 10.1080/14740338.2020.1713091.
39. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative metabolic effects of antipsychotics. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:64-77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X.
40. Fekete S, Egberts K, Preissler T, et al. Therapeutic reference range for tiapride in tic disorders. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:163-170. doi: 10.1007/s00228-020-03000-0.
41. Milosev LM, Psathakis N, Szejko N, et al. Cannabis-based medicine in Tourette syndrome. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2019;4:265-274. doi: 10.1089/can.2018.0050.
42. Black N, Stockings E, Campbell G, et al. Cannabinoids for mental disorders: systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2019;6:995-1010. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30401-8.
43. Choi J, Yoon D, Park M, et al. Topiramate-related adverse events. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e22669. doi: 10.1097/MD.00000000000022669.
44. Bartram LA, Lozano J, Coury DL. Aripiprazole for irritability in autism. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:1421-1427. doi: 10.1080/14656566.2019.1626825.
45. Wolff N, Hebebrand J, Roessner V. Tics und motorische stereotypien. In: Remschmidt H, editor. *Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 7th ed. Heidelberg: Thieme; 2020. P. 186-193.
46. Roessner V, Rothe J, Kohls G, Schomerus G, Ehrlich S, Beste C. Using explainable AI in mental health research. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30:1143-1146. doi: 10.1007/s00787-021-01836-0.
47. Xiong Y, O'Brien M, Yang W, et al. Prevalence of Tourette syndrome among children and adolescents in the United States, 2016–2022. *BMC Public Health*. 2024;24:2699. doi: 10.1186/s12889-024-20216-2.
48. Gunturu S, Saeidi M, Alzein O, et al. Tourette syndrome prevalence and comorbidities. *J Clin Med*. 2025;14(5):1485. doi: 10.3390/jcm14051485.
49. Frey J. Tourette syndrome and tic disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2025;31(4):1120-1151. doi: 10.1212/CONT.0000000000001595.
50. Johnson KA, Worbe Y, Foote KD, et al. Tourette syndrome. *Lancet Neurol*. 2022;22(2):147-158. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00303-9.
51. Jiang J, Chen M, Huang H, Chen Y. Aetiology of Tourette syndrome in children and adolescents. *Brain Sci*. 2022;12(9):1202. doi: 10.3390/brainsci12091202.
52. Cothros N, Martino D. Advances in neuroimaging of Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*. 2022;165:1-28. doi: 10.1016/bs.irmvd.2022.02.001.
53. Huang S, Lin L, Gao X, et al. Glymphatic system dysfunction in pediatric Tourette syndrome: Neuroimaging evidence from MRI metrics. *J Psychiatr Res*. 2025 Apr;184:1-7. doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2025.02.045.
54. Jiang Y, Li Y, Sun L, et al. Biomarkers in Tourette syndrome. *Front Neurol*. 2024;15:1262057. doi: 10.3389/fneur.2024.1262057.
55. Petter C, Khan K, Babbage C, Davies EB. A systematic review exploring perceptions of Tourette syndrome and tic disorders using the common-sense model of illness representations. *Psychol Health*. 2025 May 14:1-34. doi: 10.1080/08870446.2025.2502515.
56. Barzyk K, Buczek W, Kurek M, Chrościńska-Krawczyk M. Different treatment methods for tics and Tourette Syndrome. *J Pre-Clin Clin Res*. 2025;19(1):29-35. doi: 10.26444/jpcr/201394.
57. Wilhelm S, Peterson AL, Piacentini J, et al. Randomized trial of behavior therapy for adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Aug;69(8):795-803. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1528.
58. Sannemalm M, Lybert N, Gunnarsson L, et al. Study protocol for a parallel-group randomized controlled trial of internet-delivered behavior therapy for adults with Tourette syndrome. *Front Digit Health*. 2025 Aug 29;7:1518666. doi: 10.3389/fdgh.2025.1518666.
59. Martino D, Leckman JF. Tourette syndrome and tic disorders: current concepts. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(5):395-406. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30457-9.
60. Robertson MM. Tourette syndrome: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*. 2021;21(4):324-332. doi: 10.1136/pract-neurol-2020-002664.
61. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A. European perspectives on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29:111-124. doi: 10.1007/s00787-019-01395-1.

UA-TOPI-PUB-022026-074 від 24.02.2026

Отримано/Received 06.01.2026

Рецензовано/Revised 12.02.2026

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2026

Information about authors

Olga Sukhonoosova, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oy.sukhonoosova@knmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-1205-4896>

Tetyana Litovchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ta.litovchenko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4647-8507>

Sergiy Koreniev, Associate Professor of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: sm.koreniev@knmu.edu.ua

Oksana Tondiy, Associate Professor of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: ol.tondii@knmu.edu.ua

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.

O.Yu. Sukhonoosova, T.A. Litovchenko, S.M. Koreniev, O.L. Tondiy
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Modern tactics of diagnosis and treatment of tic disorders

Abstract. Tic disorders are a heterogeneous group of pathological conditions that typically manifest in childhood and are characterized by sudden, rapid, recurrent, non-rhythmic motor movements or vocalizations. Their prevalence is estimated at 0.5–1 % in the

general population, with a marked male predominance. A substantial proportion of patients present with comorbidities, particularly attention-deficit/hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, anxiety, and mood disorders, significantly affecting quality

of life and adaptive functioning. The article presents the classification of tic disorders according to the International Classification of Diseases, 11th revision (ICD-11), the full transition to its use in medical practice in Ukraine is planned from January 1, 2027. The pathophysiology of tic disorders involves dysfunction of cortico-striato-thalamo-cortical circuits and neurotransmitter imbalance. Dopaminergic system plays a central role, alongside GABAergic, glutamatergic, serotonergic, and cholinergic mechanisms. Neuroimaging studies demonstrate structural and functional abnormalities within the basal ganglia, especially the striatum, as well as the supplementary motor area. Genetic contribution is substantial, with heritability estimates ranging from 0.58 to 0.77 and polygenic involvement of variants such as *SLITRK1*, *HDC*, *CNTNAP2*, and *NRXN1*. Epigenetic mechanisms and environmental risk factors, including perinatal complications and infections, also contribute

to disease development. Diagnosis is based on clinical criteria from DSM-5-TR and ICD-11, considering tic duration, type, and combination. Standardized rating scales are recommended, with the Yale Global Tic Severity Scale recognized as the gold standard. Ancillary investigations such as electroencephalography and magnetic resonance imaging are used primarily for differential diagnosis. Management requires a multimodal, individualized approach. Behavioral therapy constitutes first-line treatment. Pharmacotherapy is indicated when symptoms are severe or refractory and includes dopamine receptor antagonists (e.g., aripiprazole, risperidone), α 2-adrenergic agonists (clonidine, guanfacine), and alternative agents such as topiramate in resistant cases. An individualized approach allows you to optimize symptom control and improve patients' quality of life.

Keywords: tic disorders; International Classification of Diseases, 11th revision; diagnosis; treatment

Карабань І.М., Красненков Д.С., Розова К.В., Гончар О.О., Маньковська І.М., Карасевич Н.В., Мельник Н.О., Ходаковська М.А., Барсуков О.О., Синицин Д.М.
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна

Ефективність застосування суміші нейротрофічних пептидів (Церебrolізин®) у комплексній патогенетичній терапії когнітивних порушень у пацієнтів із хворобою Паркінсона

Резюме. Подані результати курсового лікування пацієнтів із хворобою Паркінсона і когнітивними порушеннями препаратом Церебrolізин®, що має в складі суміші нейротрофічних пептидів. Результати проведених фундаментальних досліджень структурно-функціональних, клінічних, цитохімічних і нейрофізіологічних особливостей інтегративної діяльності головного мозку в динаміці при курсовому лікуванні Церебrolізином уперше довели високу ефективність препарату. Уперше проведене комплексне дослідження показало, що включення препарату Церебrolізин® до патогенетичної терапії пацієнтів із хворобою Паркінсона сприяє зниженню рівня вираженості оксидативного стресу — ключового механізму розвитку захворювання, зменшенню ступеня мітохондріальної дисфункції, що дає підставу рекомендувати Церебrolізин® у неврологічній практиці як нейротрофічний засіб для фармакотерапії нейродегенеративного процесу на всіх стадіях перебігу хвороби Паркінсона.

Ключові слова: хвороба Паркінсона; когнітивні порушення; нейротрофічні пептиди; Церебrolізин®; мітохондрії; оксидативний стрес

Вступ

Протягом останнього десятиріччя з'явилися переконливі докази нейропротекторних властивостей Церебrolізину, що пояснюють його багаторівневий вплив як на патологічний каскад пошкодження, так і на процеси відновлення в подальшому [1, 2].

Церебrolізин® — препарат з доведеною нейротрофічною дією, який використовується в клінічній практиці для відновлення неврологічних функцій пацієнтів з деменцією, які перенесли інсульт або черепно-мозкову травму [3–7]. Застосування Церебrolізину вірогідно зменшує неврологічний дефіцит, покращує когнітивні здібності, зменшує об'єм зони інфаркту при інсульті [5,

8–11]. Церебrolізин® чинить органоспецифічну мультимодальну дію на головний мозок, тобто забезпечує метаболічну регуляцію, нейропротекцію, функціональну нейромодуляцію та нейротрофічну активність [9, 12]. Церебrolізин® захищає нейрони від пошкоджуючої дії лактацидозу, запобігає утворенню вільних радикалів [13, 14], підвищує виживання і запобігає загибелі нейронів в умовах гіпоксії та ішемії, послаблює пошкоджуючу нейротоксичну дію глутамату як збуджувальної амінокислоти [15].

Пластичність головного мозку, що залежить від цілісності структури і функції, базується на таких процесах, як ангиогенез, нейрогенез, гліогенез і синаптогенез

[16, 17]. Рання втрата синапсів розглядається як патерн анатомічного процесу денервації та відтворюється в експериментальних умовах на тваринах. Так, можливість Церебrolізіну здійснювати вплив на процеси нейропротекції та нейропластичності була доведена серією робіт [1, 2, 18, 19] на моделі хвороби Альцгеймера (ХА) у трансгенних мишей за білком — попередником амілоїду (mThy-1-hAPP751 tg). За даними гістохімічних та імунохімічних досліджень, при ХА втрачається 20–42 % пресинаптичних зв'язків [8]. На моделі ХА показано, що Церебrolізин® шляхом регуляції синтезу, транспорту білка — попередника амілоїда і відкладення β -амілоїда у синапсах здійснює синаптотрофічний ефект, який відіграє першочергову роль у процесах нейропластичності, що вкрай важливі в набутті нових навичок і збереженні тих, які вже є [20].

Вплив Церебrolізіну на процеси нейрогенезу вивчався в культурі нейрональних клітин-попередників і в зубчастій звивині нормальних дорослих шурів [21]. Результати цього дослідження дали підстави вважати, що в патогенезі ХА певну роль відіграє дизрегуляція нейрогенезу в зубчастій звивині та порушення співвідношення в комплексі нейротрофічних факторів, що знаходяться в мікрооточенні клітин — попередників нейронів, тим самим визначаючи, що патологія нейрогенезу є перспективною терапевтичною мішенню при даному захворюванні, а системне введення нейротрофічних факторів може сприяти покращанню когнітивних функцій за рахунок посилення нейрогенезу [22].

З огляду на багатобічний механізм дії Церебrolізіну, включно з впливом на процеси нейрогенезу, нейропластичності та нейропротекції, препарат на даний час має три основних показання для застосування — це інсульт, деменція і травматичні пошкодження головного мозку [7, 11, 23–25].

На сьогодні експериментальна й доказова бази клінічного застосування Церебrolізіну як хворобомодифікуючого засобу включають результати досліджень, проведених незалежно один від одного різними колективами в багатьох країнах світу [26–28]. Так, на тлі курсового лікування Церебrolізином одержано значне покращання когнітивного функціонування (понад 6 балів за шкалою ADAS-cog+ порівняно з групою плацебо на 24-му тижні терапії) і розширення повсякденної активності хворих (за шкалою CIBIC+), причому аналогічні результати спостерігались у підгрупі пацієнтів з початково тяжким когнітивним дефіцитом (≤ 20 балів за шкалою MMSE). Позитивні ефекти препарату прослідковувалися на тлі доброї переносимості лікування [29].

Хоч оксидативний стрес є одним із ключових факторів у патогенезі ХП, терапія, що базується на застосуванні екзогенних антиоксидантів, не виявилася достатньо ефективною. Альтернативною стратегією, що може протистояти пошкодуючим ефектам вільних радикалів і відновлювати клітинний редокс-баланс, є активація ендогенних антиоксидантних ензимів, присутніх у центральній нервовій системі (ЦНС), таких як

супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатіонпероксидаза тощо.

Транскрипція цих цитопротекторних білків перебуває під контролем транскрипційного фактора Nrf2, який відіграє провідну роль у регуляції клітинного редокс-статусу і є головним регулятором клітинної відповіді на оксидативний стрес шляхом індукції антиоксидантних і детоксикаційних ферментів і протеїнів [30].

Установлено, що різноманітні активатори Nrf2/ARE сигнального шляху, у тому числі пептиди, демонструють свою ефективність у моделях неврологічних розладів як *in vitro*, так і *in vivo* [31]. Ці активатори здійснюють нейропротекторний вплив при МРТР-індукованому паркінсонізмі [32].

Слід вважати, що Церебrolізин®, як нейротрофічна пептидна суміш, буде діяти аналогічно, тому вивчення його впливу на експресію білка Nrf2 та антиоксидантних ферментів, які регулюються цим фактором, у хворих на ХП можна вважати вагомим внеском у доказову базу ефективності Церебrolізіну при хворобі Паркінсона.

Необхідно відзначити, що інтерес до застосування Церебrolізіну як активного нейропротекторного засобу у хворих на ХП виник лише протягом останніх декількох років. Так, у роботі E. Luchanina et al. [13] уперше в клінічній неврології показаний вплив препарату на рухову активність і м'язовий тонус хворих з ХП, які отримували лікування препаратами леводопи. Наступні роботи мали доказову базу впливу препарату, що ґрунтується на експериментальних моделях паркінсонізму. Установлено, що Церебrolізин® покращував приживлюваність ДОФА-трансплантата зі стовбурових клітин, інсталюваних у чорну субстанцію [8, 9], зменшував вираженість паркінсонічних симптомів у модельних тварин [10, 12], що стало підставою для перспективної рекомендації щодо застосування Церебrolізіну в клінічній практиці у хворих на ХП на різних стадіях перебігу захворювання [5, 14].

Необхідно вважати, що вивчення ефективності застосування препарату Церебrolізин® у комплексній патогенетичній терапії ХП з метою зменшення проявів окиснювального стресу та мітохондріальної дисфункції досить актуальне і перспективне. Дослідження механізмів дії препарату доцільно проводити комплексно, як на клінічному матеріалі (у хворих на ХП), так і в експерименті при моделюванні паркінсоноподібного синдрому у тварин.

Мета дослідження — вивчити й оцінити ефективність і переносимість препарату Церебrolізин® виробництва EVER PHARMA (Австрія) у комплексному лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона; дослідити механізм дії Церебrolізіну на клінічну симптоматику ХП у пацієнтів з когнітивними порушеннями, мітохондріальну дисфункцію та прояви оксидативного стресу.

Завдання дослідження:

— вивчити вплив препарату Церебrolізин® на клініко-неврологічну симптоматику хвороби Паркінсона;

— оцінити ефективність препарату Церебролізін® при порушеннях когнітивних функцій у хворих на ХП;

— установити дію Церебролізіну на показники центрального супраспінального контролю рухової активності;

— вивчити вплив Церебролізіну на рівень оксидативного стресу і мітохондріальну дисфункцію за допомогою визначення в плазмі крові пацієнтів ультраструктури мітохондрій і прооксидантно-антиоксидантного балансу;

— визначити можливість впливу Церебролізіну на рівні експресії генів DJ-1, PINK-1 і BDNF у клітинах крові пацієнтів з ХП.

Матеріали та методи

17 пацієнтів із хворобою Паркінсона з установленим діагнозом відповідно до критеріїв Британського банку мозку (Hughes A., 1992) віком 45–74 роки зі стадією хвороби 1,5–3,0 (за Hoehn-Yahr) приймали базисну терапію леводопамісними препаратами. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні екстрапірамідних захворювань нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Пацієнти підписували добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні, що ґрунтується на положеннях Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, за погодженням комісії з питань етики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Методи обстеження хворих на ХП до та після лікування Церебролізіном:

1. Загальноклінічні, неврологічні.
2. Оцінка рухової активності за міжнародною шкалою MDS/UPDRS, 2015.
3. Нейропсихологічне обстеження: тестування за шкалами MMSE, MoCA, шкалою «Батарея лобної дисфункції» (FAB), шкалою тривожності Спілбергера, шкалою депресії Бека.
4. Дослідження когнітивних викликаних потенціалів Р300.
5. Дослідження біоелектричної активності м'язів (електронейроміографія).
6. Комп'ютеризована програма дослідження сенсомоторної реакції і моторного темпу.
7. Дослідження ультраструктури мітохондрій у тромбоцитах крові хворих на ХП.
8. Визначення стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту в плазмі крові хворих на ХП.
9. Визначення рівня експресії генів Parkin'a в клітинах крові пацієнтів з ХП.

Призначення препарату Церебролізін® проводилося на тлі базисної протипаркінсонічної терапії (леводопамісні препарати, агоністи дофамінових рецепторів, амантадин, інгібітори MAO-B), яка була стабільною протягом 28–30 днів до початку прийому Церебролізіну і протягом усього досліджуваного періоду. Режим прийому препарату — 20 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 днів. Інфузії проводились у першій половині дня. Характеристика вибірки подана в табл. 1.

Таблиця 1. Клінічні показники пацієнтів з ХП, включених у дослідження

Клінічні показники	Середнє значення ± станд. відхилення
Вік, роки	66,5 ± 7,4
Вік початку захворювання, роки	56,8 ± 8,4
Тривалість хвороби, роки	9,6 ± 4,8
Тривалість лікування, роки	7,6 ± 4,6
Стадія за Hoehn-Yahr	2,9 ± 0,3
Доза леводопи, мг/добу	558,9 ± 253,4
Сумарний бал за UPDRS	51,0 ± 13,3
Сумарний бал за MMSE	26,4 ± 2,4

Для об'єктивного дослідження стану пацієнтів до та після курсу Церебролізіну використовували набір клінічних шкал для оцінки рухових і немоторних порушень, комп'ютеризовані тести для визначення латентного періоду сенсомоторної реакції і моторного темпу, нейропсихологічні тести, електронейроміографію та реєстрацію ендогенних викликаних потенціалів головного мозку.

Перевірку гіпотези про ефективність нейропротекторної дії препарату проводили за допомогою критеріїв Вілкоксона (для пов'язаних виборок) і Манна — Уїтні (для незалежних груп). Зв'язок між досліджуваними показниками подавали у вигляді коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена. Як значущі розглядалися відмінності, для яких $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Клініко-нейрофізіологічна оцінка ефективності курсового лікування Церебролізіном пацієнтів із хворобою Паркінсона

Курсове введення Церебролізіну на тлі базисної протипаркінсонічної терапії мало сприятливий вплив на стан більшої частини досліджених хворих, передусім на їх активність у повсякденному житті та здатність до самообслуговування. Об'єктивно це виражалось у вірогідному зменшенні балів за усіма субшкалами UPDRS (рис. 1).

Відзначається позитивний вплив курсу Церебролізіну на комплекс немоторних порушень, супутніх щодо моторних симптомів ХП. У досліджуваних виявлене статистично значуще покращання когнітивних функцій за даними спеціалізованих шкал MMSE, FAB і MoCA, зниження показників депресії за шкалою Бека і ситуаційної (реактивної) тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна. Показник особистісної тривожності не змінювався відносно вихідного рівня (рис. 2).

Для інструментальної оцінки впливу Церебролізіну на власне рухові функції найбільш чутливим виявився тест «Моторний темп», у якому було зареєстроване значуще зменшення середнього, мінімального і максимального часу рухових реакцій (рис. 3). Цікаво,

що дані зміни більшою мірою характерні для реакцій правої руки, тоді як для лівої зменшувалося тільки середнє значення моторного темпу. Можна припустити, що така асиметричність ефектів пов'язана зі стороною патологічного процесу, тому що значна частина пацієнтів (76 % досліджуваної групи) демонструвала переважно правосторонню симптоматику ХП. У той же

час латентний період простої сенсомоторної реакції не змінювався на тлі курсового прийому Церебролізину. Оскільки реалізація даної реакції, на відміну від рухів у тесті «Моторний темп», включає також процеси аналізу сенсорної інформації та прийняття рішень, можна припустити переважний вплив препарату на периферичні механізми організації рухової активності (рис. 3).

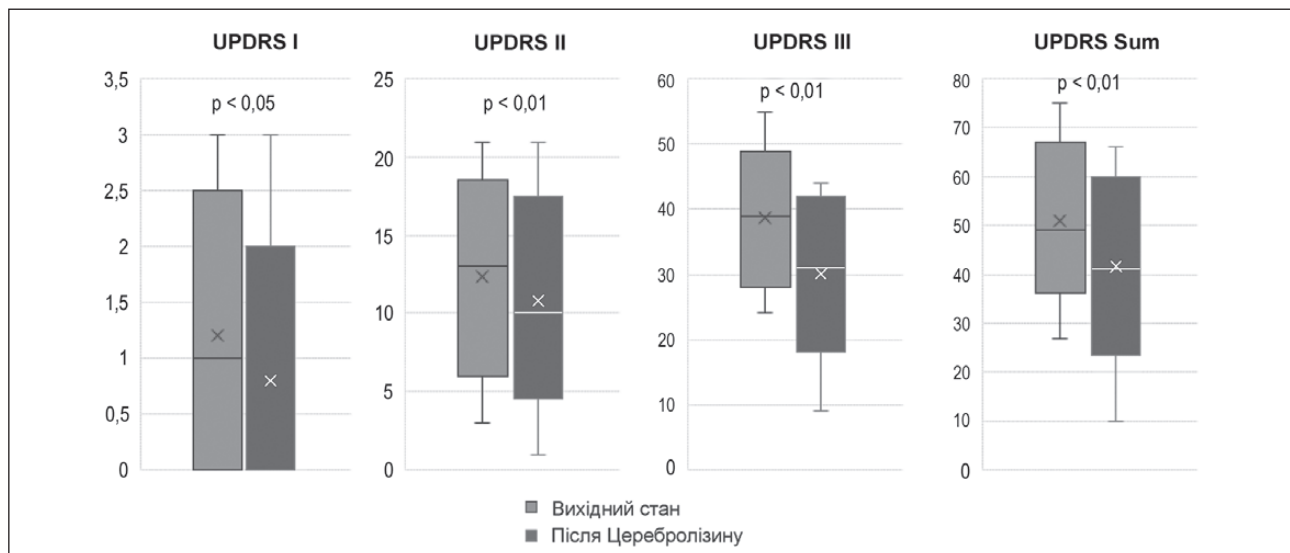


Рисунок 1. Показники Unified Parkinson's Disease Rating Scale до та після курсу лікування Церебролізином, бали

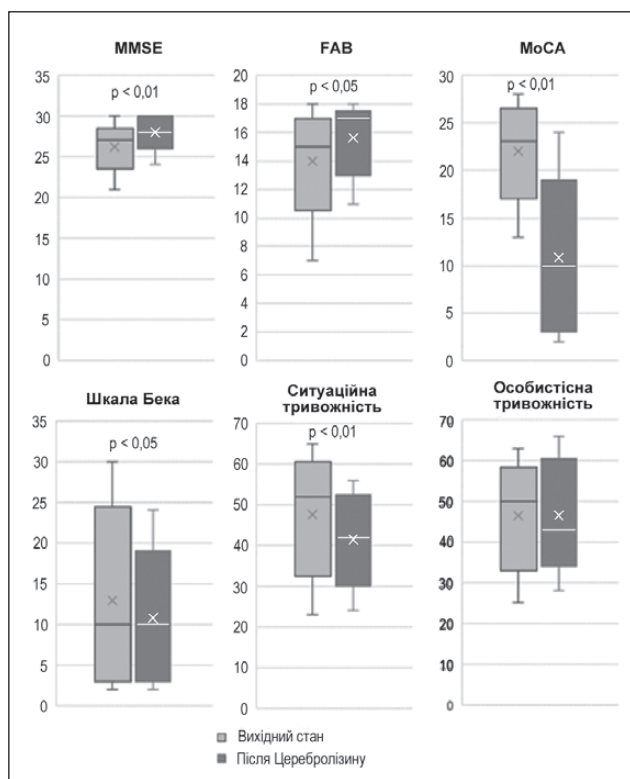


Рисунок 2. Показники шкал MMSE, FAB, шкали депресії Бека, ситуаційної та особистісної тривожності до та після курсу лікування Церебролізином, бали

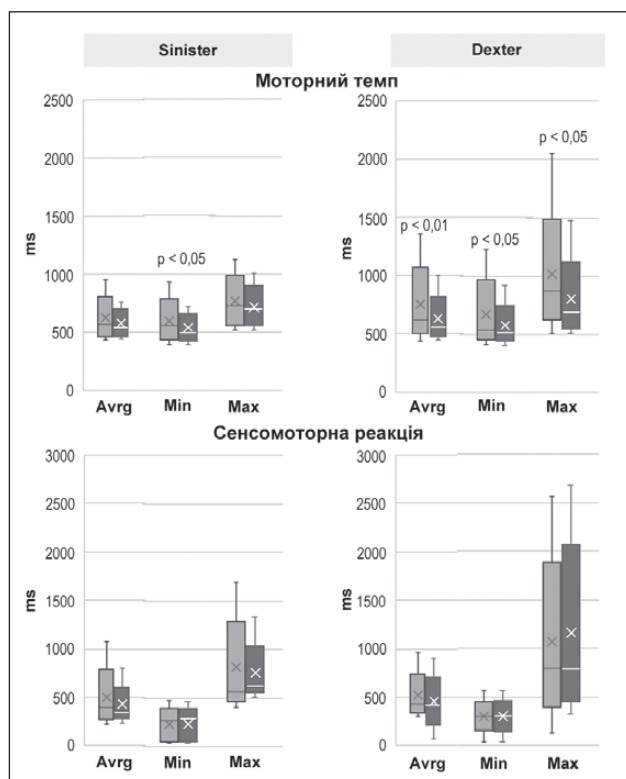


Рисунок 3. Вплив Церебролізину на часові характеристики рухової активності в тестах «Моторний темп» і «Проста сенсомоторна реакція» Примітки: Avg, Min, Max – середній, мінімальний і максимальний час реакції.

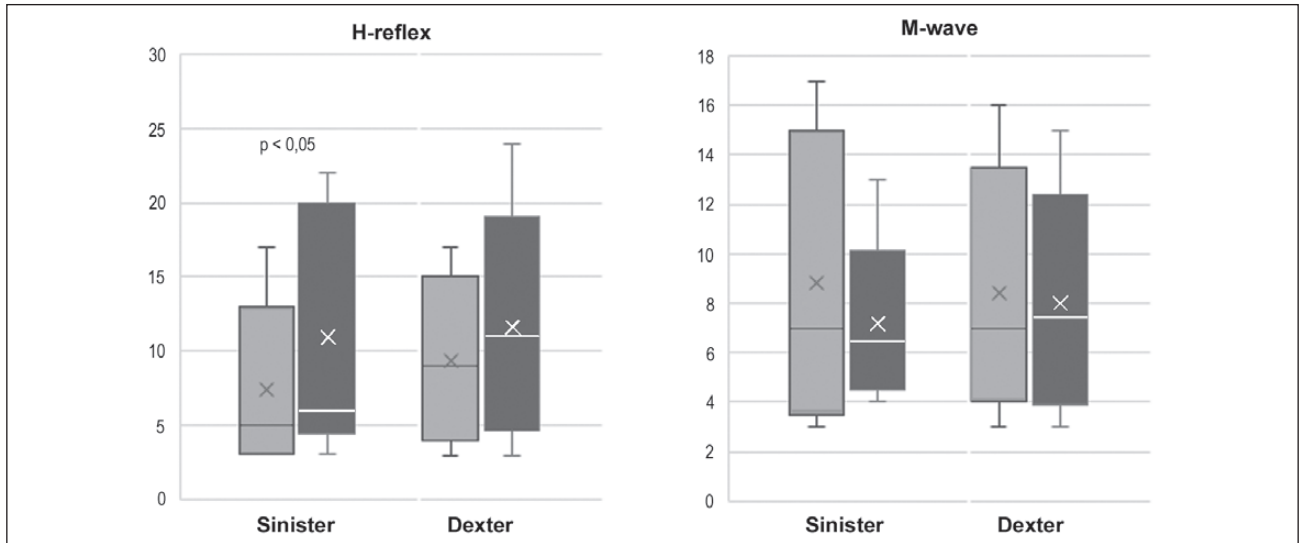


Рисунок 4. Пороги виникнення Н-рефлексу і М-відповіді до та після курсу Церебролізіну

На тлі курсового застосування Церебролізіну було виявлено збільшення порогу виникнення Н-рефлексу m. gastrocnemius з 5 [3; 9] мА до 6 [5,8; 18] мА (табл. 2; рис. 4). Латентний період і потужнісні характеристики Н-рефлексу і параметри М-відповіді при цьому не змінювалися відносно їхніх вихідних значень.

Аналіз ендогенних компонентів викликаних потенціалів показав, що в досліджуваній групі пацієнтів з ХП спостерігається уповільнення процесів формування хвилі Р3 (медіана 434 мс, інтерквартильний розмах 386–512 мс у тім'яній ділянці неокортексу) порівняно з відповідною віковою нормою 390–410 мс [41, 42]. Після курсу Церебролізіну було зареєстроване статистично значуще збільшення латентного періоду компонента Р3 у централь-

но-парієтальному відведенні до 394 [304; 446] мс (рис. 5). Значущих змін латентного періоду компонента N2 і амплітуди компонентів N2 і Р3 виявлено не було.

Уповільнення процесів формування хвилі Р3 є досить характерною особливістю низки нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона. Описаний стійкий взаємозв'язок між вираженістю когнітивних порушень та уповільненням хвилі Р3, яка розглядається як index of cognitive decline і може використовуватися для раннього виявлення деменції [43]. Для пацієнтів із ХП з помірними когнітивними порушеннями (mild cognitive impairment, PD-MCI) також описане зростання латентного періоду Р3 та обернений взаємозв'язок цього показника з об'ємом сірої речовини білої кулі й шкаралупи, дис-

Таблиця 2. Зміна показників Н-рефлексу і М-відповіді на тлі курсового прийому Церебролізіну

Показник	Sinister		Dexter	
	До	Після	До	Після
<i>Н-рефлекс</i>				
Поріг, мА	5 [3; 9]	6 [5,8; 18]*	9 [5; 13]	11 [6,3; 14]
Стим. макс. відповіді, мА	21 [15; 32]	20 [10; 33,8]	21 [13; 29]	24,5 [14,8; 30]
Лат. макс. відповіді, мс	31,8 [30,4; 34,3]	30,4 [28,3; 33,9]	31,1 [28,7; 33,1]	31,1 [29,7; 34,3]
Макс. ампл., мВ	1,3 [0,7; 3,3]	1,3 [0,9; 3,4]	2 [1,1; 2,9]	1,7 [1; 4]
Макс. площа, мВ · мс	6,3 [3; 11,4]	7,1 [4,8; 14,7]	7 [4,3; 12,5]	6,8 [4,6; 17,1]
Макс. Н/М, %	10,5 [7,6; 16,7]	12 [5,8; 23,8]	15,7 [8,3; 18,6]	14,2 [5,7; 24,1]
Індекс Н, см ² /мс ²	85,7 [67,2; 90,3]	87,8 [75,6; 97]	83,2 [72,3; 95]	85 [74,2; 95,1]
<i>М-відповідь</i>				
Поріг, мА	7 [4; 13]	6,5 [5; 7,3]	7 [5; 11]	7,5 [4,8; 9,8]
Стим. макс. відповіді, мА	38 [33; 42]	39,5 [34,3; 42]	41 [35; 42]	41,5 [40; 42]
Лат. макс. відповіді, мс	5,3 [4,4; 5,9]	4,7 [4,2; 6,2]	4,7 [4,1; 6,6]	4,7 [4,1; 6,3]
Макс. ампл., мВ	14,9 [10,2; 23,7]	19 [13,1; 24]	15,9 [12,6; 18,2]	16,3 [12,6; 21,2]
Макс. площа, мВ · мс	59,1 [51,5; 103]	77,7 [51,3; 98,5]	58,6 [51,8; 88,4]	64,3 [45,2; 90,5]

Примітка: * — $P < 0,05$.

функція яких веде до маніфестації таких симптомів, як брадикінезія та ригідність [44]. Покращання даного показника на тлі курсового прийому Церебролізину дозволяє припустити, що більш вираженого ефекту на стан вищих кортикальних функцій можна очікувати в пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку або прогресування когнітивних порушень.

Кореляційний аналіз змін клінічних, фізіологічних характеристик стану пацієнтів і результатів курсового застосування препарату Церебролізин® дозволив виділити низку чинників, які істотно впливають на вираженість ефектів лікування. Зокрема, ступінь покращання низки немоторних характеристик (когнітивних функцій за шкалою FAB, амплітуди когнітивного викликаного потенціалу Р3 та ознак депресії за шкалою Бека) був більшим у людей, які первинно отримували більш високу добову дозу леводопи.

Для показників когнітивних функцій (MMSE, амплітуда когнітивного викликаного потенціалу Р3) був також виявлений аналогічний взаємозв'язок із часом виникнення захворювання: більш виражені позитивні ефекти лікування Церебролізином спостерігались у пацієнтів з більш раннім дебютом ХП і більшою тривалістю захворювання.

У той же час більш виражене скорочення часу реакцій було характерним для індивідів з меншими вихідними оцінками тяжкості ХП за шкалою UPDRS і меншим рівнем тривожності. Такі кореляційні взаємозв'язки виявляються як при безпосередній оцінці часу рухових реакцій у тестах «Моторний темп» і «Сенсомоторна реакція», так і при визначенні латентних періодів Н-рефлексу і М-відповіді.

Отже, курсове застосування Церебролізину покращує загальний стан пацієнтів з хворобою Паркінсона, що вірогідно проявляється в зменшенні кількісних показників усіх субшкал UPDRS, послабленні проявів афективних розладів, таких як тривога і депресія, покращанні стану когнітивних функцій. На тлі застосування Церебролізину покращуються динамічні характеристики простих рухових реакцій і зростає поріг виникнення Н-рефлексу, що свідчить про полегшення процесів супраспінального контролю за діяльністю функціональної активності мотонейронів.

Терапевтичні ефекти Церебролізину при порушенні когнітивної та афективної сфери при ХП більш виражені в пацієнтів з раннім дебютом захворювання, більшою його тривалістю та вищою добовою дозою леводопи. Покращання часу рухових реакцій більшою мірою проявляється в пацієнтів з менш вираженою стадією хвороби і при низькому вихідному рівні тривожності.

Мітохондріальна дисфункція до та після лікування Церебролізином у пацієнтів із хворобою Паркінсона

Відповідно до фармакологічних властивостей нейропротективна дія Церебролізину включає суму всіх механізмів, спрямованих проти тривалих факторів і короткочасних ендо- та екзогенних нейробіологічних процесів. Ендогенна нейропротекція включає два різ-

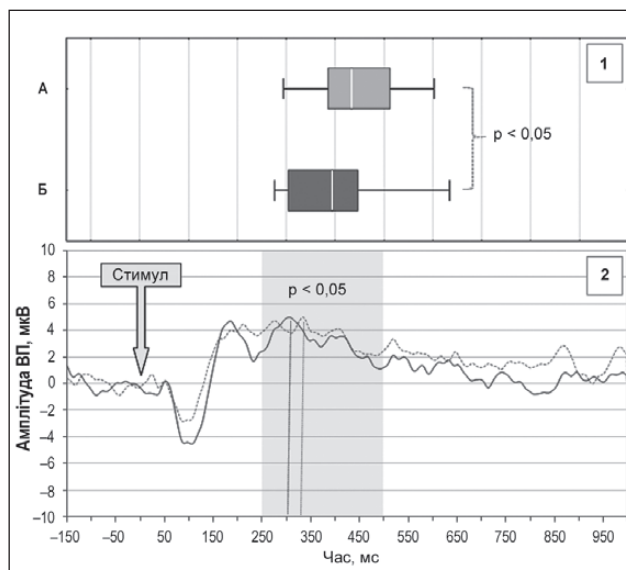


Рисунок 5. Латентний період компонента Р3 (1) та усереднені по всій вибірці ендогенні викликані потенціали (2) у центральній тим'яній ділянці (Pz) до і після курсу Церебролізину

Примітки: А — до курсу Церебролізину; Б — після курсу Церебролізину.

них типи механізмів — абсолютні й відносні. Абсолютні механізми завжди активують експресію ДНК, після чого відбувається індукція синтезу білка. Відносні механізми здійснюють нейропротекцію за рахунок впливу на попередньо експресовані білки клітинної мембрани, цитозоль і органел [45].

Нейропротективна стратегія Церебролізину пов'язана перш за все з активацією абсолютних механізмів біологічно активних олігопептидів. До того ж препарат містить амінокислоти, мікроелементи й вітаміни, які також роблять свій внесок в активацію відносних механізмів нейропротекції. Нейропротективна дія Церебролізину проявляється в зниженні ексайтотоксичності, інактивації утворення вільних радикалів, пригніченні запальної відповіді, зменшенні набряку і гальмуванні процесів апоптозу й некрозу [19, 46, 47]. Саме ці дослідження властивостей і впливів Церебролізину наближають до мети дослідження.

Щодо гіпотез патогенезу хвороби Паркінсона, то тут значна роль відводиться дисфункції мітохондрій та убіквітин-протеосомальній дисфункції, дії окиснювального стресу, запаленню, апоптозу [19, 48, 49].

Для вивчення морфофункціонального стану клітинних органел та, опосередковано, стану судинної стінки в здорових людей і пацієнтів з патологією практично єдиними об'єктами (за відсутності оперативного втручання) є клітини крові, зокрема тромбоцити. Вони беруть участь у багатьох процесах в організмі, як пов'язаних, так і не пов'язаних з ХП: у регенерації тканин, забезпеченні гемостазу та ін. Тромбоцити містять значну кількість різноманітних гранул, які включають глікопротеїни, білки, фактори росту, АДФ, АТФ, іони кальцію, серотонін, гістамін тощо, а також мітохондрії,

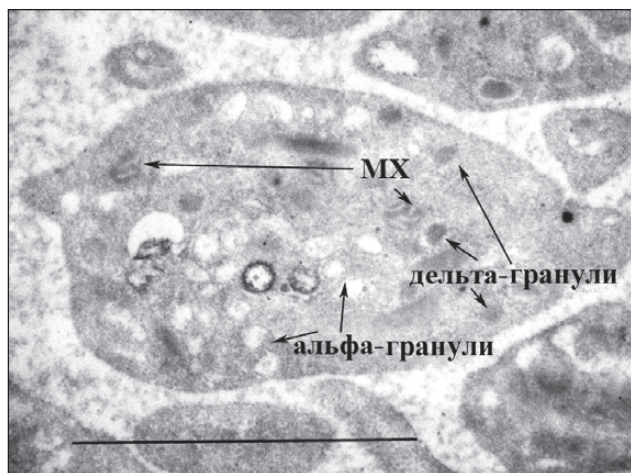


Рисунок 6. Ультраструктура тромбоцитів у здорових осіб

Примітки: МХ — мітохондрії; масштаб 1 мкм.

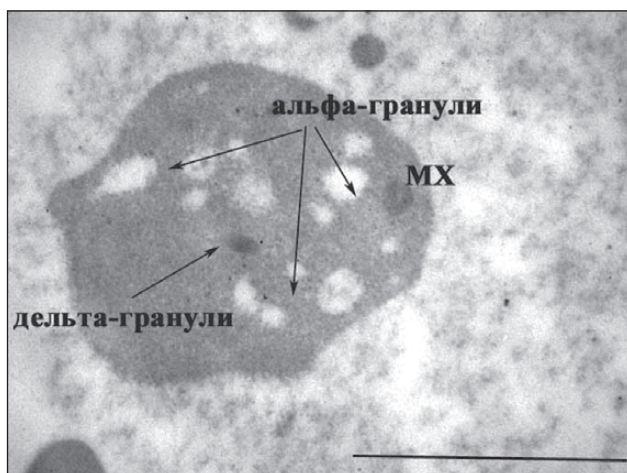


Рисунок 7. Ультраструктура тромбоцитів в осіб із хворобою Паркінсона

Примітки: МХ — мітохондрії; масштаб 1 мкм.

стан яких визначає енергетичний метаболізм у тканинах і в організмі в цілому [40, 50].

Результати проведених досліджень дозволили виявити істотні відмінності в структурній організації тромбоцитів в осіб з ХП, обстежених до початку стандартного лікувального процесу. Перш ніж розглядати ультраструктуру тромбоцитів в осіб з ХП, наводимо приклад їх структури в здорових осіб контрольної групи (рис. 6).

Електронно-мікроскопічне й морфометричне вивчення тромбоцитів у пацієнтів з ХП виявило, що тромбоцити були переважно зрілими й старими клітинами. У них була знижена кількість щільних δ -гранул — $5,1 \pm 0,4$ шт. у клітині (у здорових осіб — $8,4 \pm 0,5$ шт. у клітині, $p < 0,05$). Проте кількість прозорих α -гранул підвищилася з $5,3 \pm 0,2$ шт. до $10,3 \pm 0,6$ шт. у клітині. До того ж останні часто мали великі розміри (> 100 нм) і містили значну кількість білкового дебрису (рис. 7).

Одиничні мітохондрії (МХ), які виявлялись у клітинах (2–4 на клітину), були структурно досить збереженими й мали середній діаметр $0,48 \pm 0,02$ мкм, вірогідно не відрізняючись від тих, що визначались у контрольній групі ($0,41 \pm 0,04$ мкм).

Однією з важливих функцій тромбоцитів є участь у метаболізмі серотоніну; встановлено, що кількість щільних δ -гранул залежить саме від його концентрації [39]. Окрім серотоніну δ -гранули містять АДФ і АТФ, а також акумулюють Ca^{2+} . Тромбоцити — практично єдині клітини крові, у яких концентруються резерви серотоніну (до 96 % серотоніну, що визначається в плазмі). Так, його кількість, накопичена у δ -гранулах, непрямо свідчить про обмін серотоніну, який в обстежених пацієнтів імовірно знижений, що може вказувати на дисфункцію серотонінергічної системи, яка бере участь у формуванні ХП, відповідаючи за синдром постійної втоми [51]. Оскільки тромбоцити є резервуарами серотоніну, який надходить із плазми крові, його кількість, накопичена в δ -гранулах, як указано вище, опосередковано свідчить про обмін серотоніну, який в обстежених пацієнтів значно знижений, що може зумовлювати на-

явність афективних розладів при ХП і вказувати на дисфункцію серотонінергічної системи, а також може свідчити про порушення регуляторних ефектів серотоніну відносно скоротливої здатності судинної стінки [40].

Великі α -гранули містять різноманітні білки і глікопротеїни, що беруть участь у процесах згортання крові, фактори росту, протеолітичні ферменти. Можна припустити, що значна кількість гранул, у яких виявляється антигепаринний фактор тромбоцитів 4 — тромбоспондин, що сприяє агрегації тромбоцитів, вказує на зростання ризику тромбоутворення в пацієнтів з ХП.

Значні порушення були виявлені в ультраструктурі МХ у тромбоцитах хворих. Крім втрати чіткості мембран МХ (зовнішньої і/або внутрішньої, кристоутворюючої), спостерігалось утворення септованих органел (сМХ). Механізми і причини утворення сМХ до цього часу є недослідженими. Припускають, що сМХ здатні акумулювати Ca^{2+} [52]. Оскільки відомо, що акумуляція Ca^{2+} і синтез АТФ — альтернативні процеси, пов'язані з переносом електронів, то посилення Ca -акумулюючої здатності МХ може вказувати на зменшення синтезу АТФ у них. До того ж поява сМХ може свідчити про парціальний некроз клітини. Указані зміни ультраструктури МХ є свідченням формування у тромбоцитах мітохондріальної дисфункції.

Застосування Церебролізину в комплексній терапії пацієнтів з ХП супроводжувалося вірогідною динамікою морфофункціонального стану тромбоцитів (табл. 3).

Застосування Церебролізину приводило до вірогідного (на 45 %) збільшення кількості δ -гранул. На цю зміну необхідно звернути увагу, тому що серотонін абсорбується тромбоцитами, а саме δ -гранулами, які забезпечують його зберігання і транспортування. Відносна і/або абсолютна серотонінова недостатність тією чи іншою мірою порушує функції ЦНС [51]. Отже, зменшення кількості депонованого в тромбоцитах серотоніну може сприяти негативним змінам у ЦНС. Зростання ж кількості δ -гранул свідчить про збільшен-

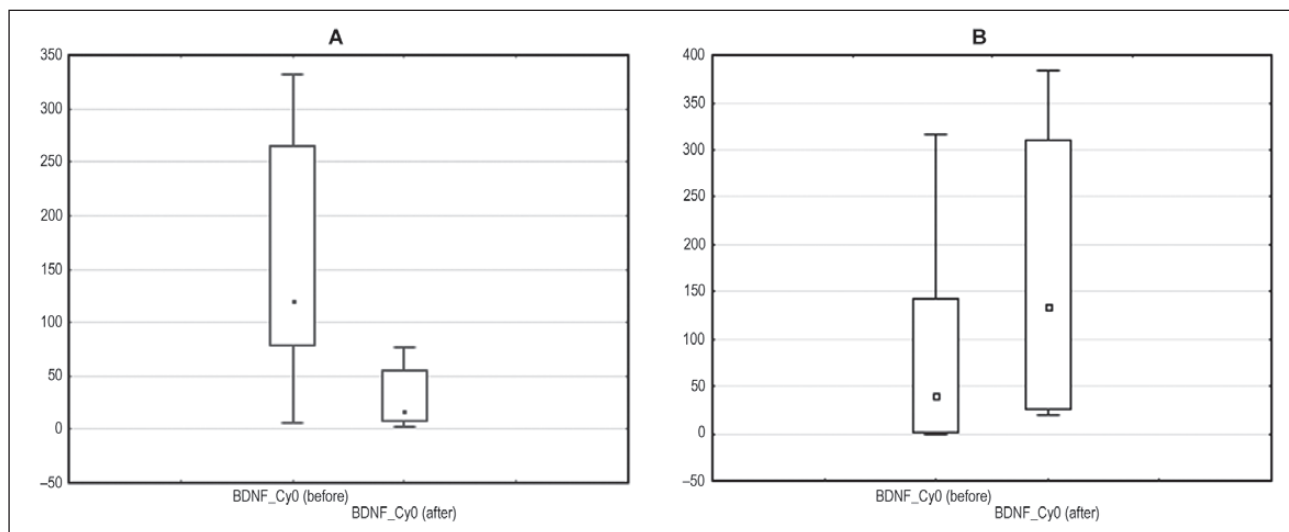


Рисунок 8. Експресія гена BDNF у чоловіків (А) і жінок (В) до (before) і після (after) застосування Церберолізіну (за *t*-критерієм Вілкоксона, Wilcoxon Matched Pairs Test, при $p < 0,05$)

ня запасів серотоніну. Імовірно, таким шляхом реалізується один з можливих механізмів нейропротекторної дії Церберолізіну. До того ж відносно зменшується Ca^{2+} -акумуляуюча здатність тромбоцитів, що повинно сприяти покращанню синтезу АТФ, в усякому разі — у цих клітинах крові.

Вірогідних змін кількості α -гранул не було виявлено; спостерігалася лише тенденція до її зменшення ($0,1 < P < 0,2$). Така тенденція має також позитивну спрямованість, у першу чергу, на наш погляд, відносно тромбоцитарної здатності, яка часто є підвищеною в пацієнтів з ХП [53].

Що стосується МХ, то, незважаючи на невелику кількість органел у тромбоцитах, можна допускати деяке збільшення їх кількості — з 2–4 органел до лікування до 5–7 органел після лікування Церберолізіном, що в поєднанні з відсутністю сМХ може свід-

чити про зменшення вираженості мітохондріальної дисфункції.

Отже, лікування Церберолізіном сприяє покращанню морфофункціонального стану тромбоцитів у пацієнтів з ХП, а саме збільшує запаси серотоніну, знижує Ca^{2+} -акумуляуючу здатність, зменшує прояви мітохондріальної дисфункції, дає слабковиражений антитромботичний ефект.

Вплив курсового лікування Церберолізіном на експресію генів PARKIN'a в пацієнтів із хворобою Паркінсона

У всій групі протестованих осіб, узятих разом (без контролю), за допомогою тесту Спірмена не було виявлено кореляції експресії вимірних генів. Разом з тим при розподілі за статтю були виявлені різноспрямовані відмінності в експресії генів до та після терапії препаратом Церберолізин® (табл. 4).

Таблиця 3. Характеристики ультраструктури тромбоцитів в осіб із хворобою Паркінсона до і після лікування Церберолізіном

Групи обстежених	δ -гранули, од/клітину	α -гранули, од/клітину
Контрольна	$8,4 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,2$
Пацієнти з хворобою Паркінсона	$5,1 \pm 0,4^*$	$10,3 \pm 0,6^*$
Пацієнти з хворобою Паркінсона після застосування Церберолізіну	$7,4 \pm 0,3^{*,\#}$	$9,2 \pm 0,4^*$

Примітки: * — $P < 0,05$ відносно контрольної групи; # — $P < 0,05$ відносно групи до лікування.

Таблиця 4. Результати *t*-тесту Спірмена для кореляції та експресії вимірних генів

Стать	BDNF	DJ-1	PINK1	TNFalpha
Чоловіки	0,025063	0,16	0,57	0,16
Жінки	0,046*	0,17	0,17	0,115

Примітка: * — вірогідні кореляційні зв'язки (критерій Спірмена, $p < 0,05$).

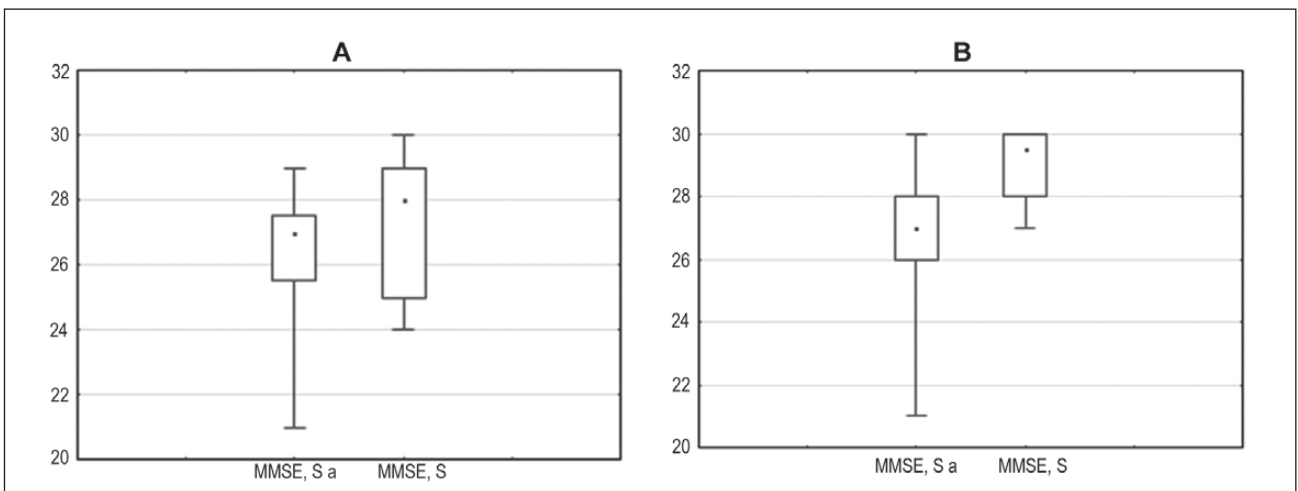


Рисунок 9. Показник MMSE у чоловіків (А) і жінок (В) до (MMSE, S a) і після (MMSE, S) застосування Церебролізіну (за t-критерієм Вілкоксона, Wilcoxon Matched Pairs Test, при $p < 0,05$)

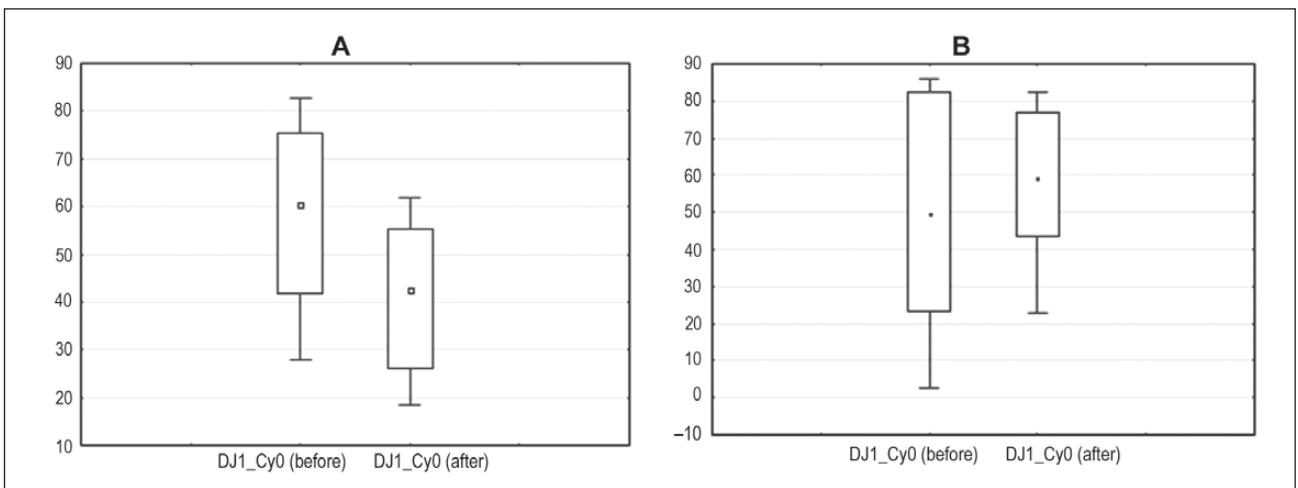


Рисунок 10. Експресія гена DJ-1 у чоловіків (А) і жінок (В) до (before) і після (after) застосування Церебролізіну (за t-критерієм Вілкоксона, Wilcoxon Matched Pairs Test, при $p < 0,05$)

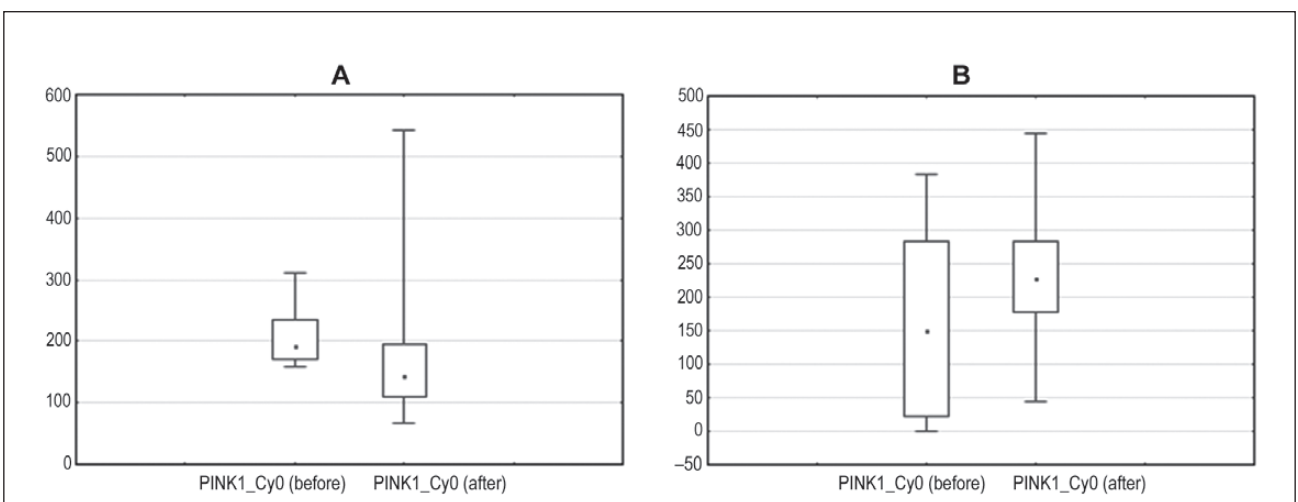


Рисунок 11. Експресія гена PINK1 у чоловіків (А) і жінок (В) до (before) і після (after) застосування Церебролізіну (за t-критерієм Вілкоксона, Wilcoxon Matched Pairs Test, при $p < 0,05$)

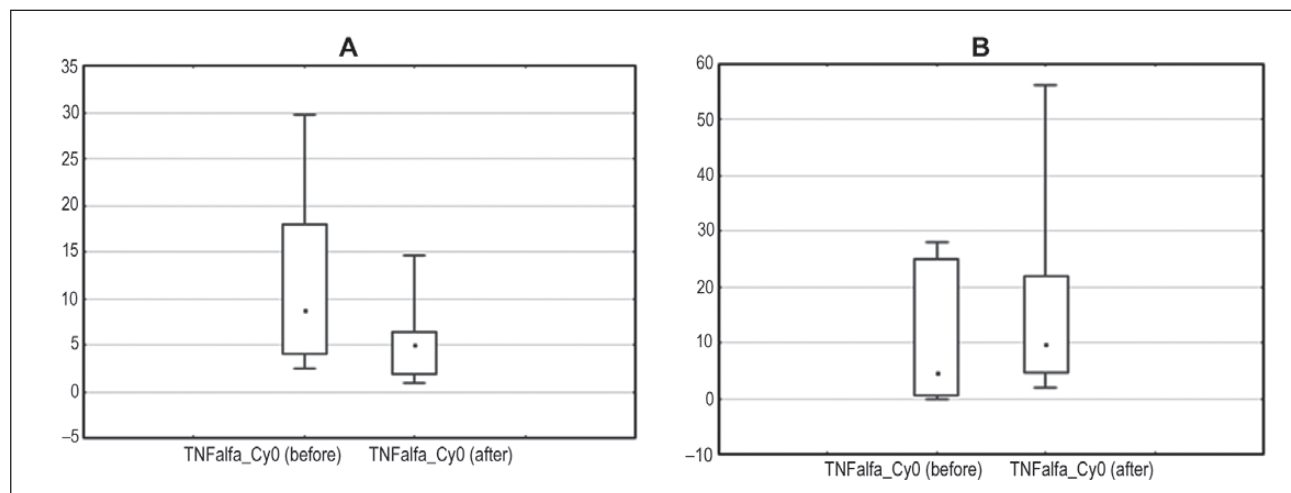


Рисунок 12. Експресія гена TNFalfa в чоловіків (А) і жінок (В) до (before) і після (after) застосування Церберолізіну (за t-критерієм Вілкоксона, Wilcoxon Matched Pairs Test, при $p < 0,05$)

Таблиця 5. Кореляційна матриця взаємозалежності різних параметрів та експресії виміряних генів для чоловіків при $p < 0,05$

	BDNF Cy0 (before)	BDNF Cy0 (after)	DJ1 Cy0 (before)	DJ1 Cy0 (after)	PINK1 Cy0 (before)	PINK1 Cy0 (after)	TNFalfa Cy0 (before)	TNFalfa Cy0 (after)
UPDRS I a	-0,20	-0,10	-0,17	-0,35	-0,40	-0,27	-0,01	-0,37
UPDRS I	0,33	-0,28	0,21	0,00	0,33	-0,18	0,46	-0,39
UPDRS II a	-0,30	-0,04	-0,33	-0,05	-0,19	0,00	-0,08	-0,20
UPDRS II	0,30	-0,05	0,28	-0,11	0,22	-0,33	0,42	-0,25
UPDRS III a	-0,11	-0,25	-0,29	-0,28	0,08	-0,13	-0,05	-0,36
UPDRS III	0,35	-0,20	0,33	-0,39	0,20	-0,47	0,41	-0,31
UPDRS S a	-0,33	-0,02	-0,43	-0,33	-0,21	-0,19	-0,21	-0,33
UPDRS S	0,29	-0,04	0,26	-0,11	0,20	-0,26	0,38	-0,11
Hoeh-Yahr a	-0,11	0,16	-0,22	-0,16	0,03	0,02	-0,22	0,26
Hoeh-Yahr	-0,11	0,16	-0,22	-0,16	0,03	0,02	-0,22	0,26
MMSE, S a	0,28	0,22	0,43	-0,22	-0,01	-0,38	0,10	-0,03
MMSE, S	0,15	0,31	0,27	-0,53	0,01	-0,74*	-0,01	-0,43
СТ Спіб. а	-0,06	0,06	0,11	0,35	0,11	0,08	0,22	-0,07
СТ Спіб.	0,11	-0,38	0,06	-0,10	0,05	0,01	0,28	-0,06
ОТ Спіб. а	-0,48	-0,05	-0,50	0,02	-0,24	0,10	-0,24	-0,31
ОТ Спіб.	-0,38	-0,07	-0,38	-0,02	-0,07	0,00	-0,17	-0,36
FAB a	-0,06	0,04	0,06	-0,87*	-0,57	-0,73*	-0,14	-0,46
FAB	0,50	0,10	0,63	-0,28	0,30	-0,60	0,35	-0,33
Шкала Бека а	-0,22	-0,17	-0,19	0,18	-0,07	0,19	0,07	-0,08
Шкала Бека	-0,19	-0,12	-0,13	0,18	0,00	0,12	0,10	-0,14
МОСА а	-0,22	0,32	-0,06	-0,80*	-0,51	-0,79*	-0,28	-0,48
МОСА	0,04	0,18	0,21	-0,68	-0,23	-0,82*	0,00	-0,60
Вік	0,11	-0,23	-0,06	0,51	0,23	0,66	0,12	0,56

Примітка: а — після (after) застосування Церберолізіну; СТ — ситуаційна тривожність; ОТ — особистісна тривожність; * — вірогідні кореляційні зв'язки (критерій Спірмена, $p < 0,05$).

Таблиця 6. Кореляційна матриця взаємозалежності різних параметрів та експресії вимірюваних генів для жінок при $p < 0,05$

	BDNF Cy0 (before)	BDNF Cy0 (after)	DJ1 Cy0 (before)	DJ1 Cy0 (after)	PINK1 Cy0 (before)	PINK1 Cy0 (after)	TNFalfa Cy0 (before)	TNFalfa Cy0 (after)
UPDRS I a	-0,27	-0,03	-0,03	0,14	-0,03	-0,44	-0,27	-0,03
UPDRS I	-0,39	-0,13	-0,13	-0,13	-0,13	-0,39	-0,39	-0,13
UPDRS II a	-0,60	-0,60	-0,54	-0,37	-0,54	-0,54	-0,66	-0,60
UPDRS II	-0,70	-0,70	-0,64	-0,49	-0,64	-0,61	-0,75	-0,70
UPDRS III a	-0,97*	-0,88*	-0,88*	-0,77	-0,88*	-0,97*	-0,97*	-0,88*
UPDRS III	-0,89*	-0,83*	-0,77	-0,60	-0,77	-0,94*	-0,94*	-0,83*
UPDRS S a	-0,87*	-0,78	-0,72	-0,58	-0,72	-0,87	-0,93	-0,78
UPDRS S	-0,89*	-0,83*	-0,77	-0,66	-0,77	-0,83*	-0,94*	-0,83*
Hoeh-Yahr a	-	-	-	-	-	-	-	-
Hoeh-Yahr	-	-	-	-	-	-	-	-
MMSE, S a	-0,20	-0,41	-0,26	-0,12	-0,26	-0,06	-0,35	-0,41
MMSE, S	-0,39	-0,70	-0,58	-0,33	-0,58	-0,39	-0,52	-0,70
СТ Спіб. a	-0,58	-0,52	-0,64	-0,64	-0,64	-0,39	-0,46	-0,52
СТ Спіб.	-0,17	-0,09	-0,23	-0,29	-0,23	0,00	-0,03	-0,09
ОТ Спіб. a	-0,81*	-0,49	-0,67	-0,75	-0,67	-0,81*	-0,64	-0,49
ОТ Спіб.	0,18	0,53	0,26	0,18	0,26	0,09	0,44	0,53
FAB a	0,20	-0,20	0,03	0,20	0,03	0,31	-0,03	-0,20
FAB	0,06	-0,34	-0,19	-0,19	-0,19	0,22	-0,09	-0,34
Шкала Бека a	-0,06	0,23	-0,06	-0,12	-0,06	-0,20	0,23	0,23
Шкала Бека	-0,14	0,31	0,09	-0,09	0,09	-0,26	0,09	0,31
МОСА a	0,09	-0,26	-0,03	0,09	-0,03	0,26	-0,14	-0,26
МОСА	-0,14	-0,54	-0,31	-0,26	-0,31	0,09	-0,37	-0,54
Вік	-0,09	-0,17	-0,03	0,06	-0,03	0,03	-0,23	-0,17

Примітка: a – після (after) застосування Церебролізину; СТ – ситуаційна тривожність; ОТ – особистісна тривожність; * – вірогідні кореляційні зв'язки (критерій Спірмена, $p < 0,05$).

Таблиця 7. Плазма крові

	ТБК-АП, мкМ/мл		СОД, ум.од/мл		Каталаза, мкМ/хв/мл	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
M ± SD	6,99 ± 1,93	5,79 ± 1,95	13,22 ± 1,67	11,73 ± 2,23	7,16 ± 1,87	5,75 ± 1,41
P відносно контролю	0,05	0,05	0,05	nd	0,05	0,05
P відносно показників до лікування		nd		nd		0,05

Таблиця 8. Еритроцити

	H ₂ O ₂ , мкМ/мл		Відновлений глутатіон, мкМ/мл		Глутатіон-пероксидаза, нМ НАДФН/хв/мл	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
M ± SD	13,83 ± 1,77	12,22 ± 2,35	3,91 ± 2,06	5,09 ± 2,48	8,84 ± 1,70	10,11 ± 1,96
P відносно контролю	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	nd

Зокрема, група чоловіків характеризувалася зниженням експресії гена BDNF — $p = 0,025$, а в жінок після застосування препарату експресія збільшувалася — $p = 0,046$ (рис. 8).

Важливо відзначити, що при порівнянні результатів експресії генів з когнітивними параметрами підвищення BDNF у жінок (але не в чоловіків) також супроводжувалося підвищенням показника за шкалою MMSE (рис. 9).

На кореляційних матрицях показаний взаємозв'язок окремих вимірних параметрів для чоловіків (табл. 5) і жінок (табл. 6) при $p < 0,05$.

Слід вважати, що відмінності можуть бути більш істотними при зниженні p -value до 0,1, що може мати певне значення для планування подальших досліджень.

Вплив курсового лікування Церебролізином на стан оксидантно-прооксидантної системи в пацієнтів із хворобою Паркінсона

Показано, що у хворих на ХП у крові відбувається значне зростання маркерів окиснювального стресу. Так, рівень ТБК-АП у плазмі крові збільшувався на 74 % ($P < 0,05$), вміст H_2O_2 в еритроцитах крові — на 42 % ($P < 0,05$) на відміну від здорових людей. Відомо, що окиснювальний стрес відіграє ключову роль у патогенезі ХП і є тригером процесу нейродегенерації. Основною причиною окиснювального стресу за цих умов є надмірна генерація активних форм кисню (АФК), які утворюються як результат метаболізму дофаміну, мітохондріальної дисфункції та нейрозапалення [33]. Відомо, що надмірне утворення продуктів ПОЛ має цитотоксичну дію, яка може проявлятися пошкодженням мембран клітин, у тому числі еритроцитів, збільшенням в'язкості білок-ліпідного шару, зниженням активності мембранозв'язаних ферментів, рецепторів тощо [53].

У хворих на ХП активація прооксидантних процесів пов'язана не тільки з надвиробленням АФК, але й зі змінами в ефективності антиоксидантного захисту [34, 54]. Тому паралельно з маркерами окиснювального стресу ми досліджували активність антиоксидантних ферментів — СОД і каталази, які становлять першу лінію антиоксидантного захисту в плазмі крові хворих на ХП. Відомо, що СОД і каталаза діють як взаємопов'язані ланки антиоксидантної системи, які забезпечують детоксикацію первинних АФК — супероксиданіону й подальшого продукту його дисмутації — H_2O_2 [55].

Відзначалось підвищення активності СОД на 29 % ($P < 0,05$), каталази — на 205 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками контролю (табл. 7). Така активація СОД і каталази свідчить про наявність у крові хворих на ХП надмірної генерації супероксиданіону, який є субстратом для СОД, і пероксиду водню, який є субстратом для антиперекисного фермента каталази [54], що створює передумови для генерації не менш цитотоксичного гідроксильного радикалу. Декілька досліджень показали зростання активності мітохондріальної СОД у передній корі півкуль мозку пацієнтів з ХП [35, 56]. Було встановлено підвищення активності СОД у плазмі крові вже

на безсимптомній фазі захворювання [57, 58]. З іншого боку, показано появу характерних ознак окиснювального стресу в пацієнтів з ХП, незважаючи на компенсаторну активацію СОД, якщо це відбувається на тлі мітохондріальної дисфункції [36].

Проте інформація відносно статусу антиоксидантів та активності антиоксидантних ферментів у хворих на ХП у сучасній літературі досить контраверсійна. Є багато даних як про активацію системи антиоксидантного захисту у відповідь на підвищений рівень утворення вільних радикалів та органічних і гідропероксидів, так і про можливість виснаження адаптивної здатності ендогенної антиоксидантної системи захисту [33].

Поряд з антирадикальними ферментами система глутатіону є однією з активних складових антиоксидантного захисту організму, яка відіграє велику роль у послабленні патологічного процесу, особливо в захисті еритроцитів, оскільки не лише запобігає розвитку вільнорадикальних реакцій, але й забезпечує ефективну елімінацію кінцевих метаболітів ПОЛ [59].

Глутатіон належить до основних ланок антиоксидантного захисту, що бере участь у детоксикації ксенобіотиків і токсичних продуктів метаболізму, впливає на активність ферментів, регулює обмін ейкозаноїдів і простагландинів, впливає на біосинтез нуклеїнових кислот, бере участь у процесі апоптозу, а також виконує інші, не менш важливі функції [60]. Дефіцит цього трипептиду в еритроцитах свідчить про напруженість антиоксидантного захисту, зміни в редокс-системі клітин, а також може бути найбільш раннім показником посилення окиснювальних процесів і дисбалансу в про-/антиоксидантній системі. Результати різноманітних досліджень показують тісний взаємозв'язок між рівнем відновленого глутатіону як у ЦНС, так і у крові пацієнтів з ХП і ступенем тяжкості нейродегенеративних процесів [37].

Результати досліджень показали зниження рівня глутатіону на 66 % ($P < 0,05$) і активності глутатіонпероксидази — на 15 % ($P > 0,05$) в еритроцитах крові хворих на ХП на відміну від контрольних показників (табл. 8). Зменшення активності глутатіонпероксидази, встановлене в нашому дослідженні, можна пояснити виснаженням рівня відновлення глутатіону, який в умовах окиснювального стресу в глутатіонпероксидазній реакції виступає як субстрат для цього фермента [59].

Застосування Церебролізину приводило до зниження інтенсивності прооксидантних процесів в організмі пацієнтів з ХП, про що свідчить зменшення в плазмі крові цих хворих вмісту вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-АП) на 17 % ($P > 0,05$), в еритроцитах крові — вмісту H_2O_2 на 12 % ($P > 0,05$) порівняно з аналогічними показниками до лікування. Підтвердженням уповільнення окиснювальних процесів у хворих на ХП може бути зниження активності антиперекисного фермента каталази — на 20 % ($P < 0,05$) та антирадикального фермента СОД — на 11 % ($P > 0,05$). Відомо, що зміни активності СОД залежать від інтенсивності утворення токсичного для клітин супероксиданіону, оскільки він є субстратом для цього антирадикально-

го фермента [61]. Тенденція до зниження активності СОД, встановлена при введенні Церебролізину, може бути підтвердженням ефективності процесів дисмутації зі зниженням рівня агресивного радикалу в крові хворих на ХП. Застосування вищевказаного препарату посилювало антиоксидантний захист клітин крові, перш за все еритроцитів, про що свідчить збільшення вмісту відновленого глутатіону на 30 % ($P < 0,05$) та активності глутатіонпероксидази на 15 % ($P > 0,05$) в еритроцитах крові порівняно із цими показниками до лікування.

Отже, застосування Церебролізину потенціює антиоксидантний захист і зменшує напруженість окиснювального стресу, а також інтенсивність перекисних процесів у крові пацієнтів з ХП.

Висновки

1. Курсове використання Церебролізину покращує загальний стан пацієнтів з ХП, що вірогідно проявляється в зменшенні кількісних показників усіх субшкал UPDRS, послабленні проявів афективних розладів, таких як тривога і депресія, покращанні стану когнітивних функцій. На фоні застосування Церебролізину покращуються динамічні характеристики простих рухових реакцій і зростає поріг виникнення Н-рефлексу, що свідчить про полегшення процесів супраспінального контролю за діяльністю функціональної активності мотонейронів.

2. Терапевтичні ефекти Церебролізину при порушенні когнітивної та афективної сфер при ХП більш виражені в пацієнтів з раннім дебютом захворювання, більшою його тривалістю та вищою добовою дозою леводопи. Покращання часу рухових реакцій більшою мірою проявляється в пацієнтів з менш вираженою стадією захворювання і при низькому вихідному рівні тривожності.

3. Унаслідок курсового лікування препаратом Церебролізин® відбувається зменшення латентного періоду когнітивного потенціалу Р300 і зниження його амплітуди, що вказує на активацію ролі передньофронтальних нейрональних генераторів у регуляції когнітивних функцій.

4. Під впливом препарату Церебролізин® вірогідно знижуються прояви мітохондріальної дисфункції та окислювального стресу в лабораторних тварин (шурів) з моделлю паркінсонізму, що проявляється в нормалізації ультраструктури в тканинах довгастого мозку і стріатуму, зниженні гіпергідратації біологічних бар'єрів, оновленні антиоксидантного захисту мозку.

5. У хворих на ХП препарат Церебролізин® викликав інтенсифікацію морфогенезу мітохондрій і процесу їх поздовжньої асоціації, що свідчить про нарощування енергетичних можливостей мозку і збільшення інтенсивності автофагії цієї структури та здатності клітин протидіяти метаболічному стресу як результату нейродегенерації.

6. Курсове лікування Церебролізином супроводжується збільшенням експресії гена BDNF, що клінічно корелює з вірогідним покращанням когнітивних функцій у пацієнтів з ХП.

7. Результати комплексного дослідження ефективності Церебролізину в пацієнтів з ХП з когнітивними порушеннями показали, що включення препарату Церебролізин® до патогенетичної терапії хворих на ХП сприяє зниженню вираженості рівня окислювального стресу — ключового механізму розвитку захворювання, зменшенню ступеня мітохондріальної дисфункції, що дає підстави рекомендувати Церебролізин® у неврологічній практиці як нейротрофічний засіб для фармако-терапії нейродегенеративного процесу на всіх стадіях перебігу хвороби Паркінсона.

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

Список літератури

1. Stepanichev M, Onufriev M, Aniol V et al. Effects of cerebrolysin on nerve growth factor system in the aging rat brain. *Restor Neurol Neurosci.* 2017;35(6):571-581.
2. Alvarez XA, Fernández-Novoa L, Sampedro C, Lombardi V, Windisch M, Cacabelos C. Neuroimmunotrophic effects of cerebrolysin in an animal model of hippocampal degeneration induced by β -amyloid. In: Korczyn A.D., ed. *International Congress on Vascular Dementia 2017. Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 1999. P. 233-237.*
3. Abdel-Salam Omar ME et al. Cerebrolysin protects against rotenone induced oxidative stress and neurodegeneration. *Journal of Neurorestoratology, Open Access.* 2014. Doi: org|10.2147|JN.S50114.
4. Muresanu Dafin F et al. Persistence of the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG slowing in vascular dementia patients: Results of a 3-month extension study. *Journal of the Neurological Sciences.* 2010;299:179-183.
5. Gao Ju, Wong Luwen, Liu Jingyi et al. Abnormalities of Mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases a likely novel therapeutic strategy for neurodegenerative disease. *Antioxidants.* 2017;6:25.
6. Xing S, Zhang J, Dang C et al. Cerebrolysin reduces amyloid- β deposits, apoptosis and autophagy in the thalamus and improves functional recovery after cortical infarction. *J Neurol Sci.* 2014;337(1-2):104-111.
7. Chen CC, Wei ST, Tsaia SC, Chen XX, Cho DY. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Neurosurg.* 2013;27(6):803-807.
8. Rothenstein E et al. Neuropeptide Treatment with Cerebrolysin Enhances the Survival of Grafted neural stem cell in a synuclein transgenic model of Parkinson's disease. *Suppl. issue: molecular and cellular mechanisms of neurodegeneration. Journal of Experimental Neuroscience.* 2015;9(S2):131-140.
9. Pantcheva P et al. Treating non-motor symptoms of Parkinson's disease with transplantation of stem cells. *Expert Rev Neurother.* 2015 Oct;15(10):1231-1240. Doi: 10/1586|14737175.2015.1091727.
10. Requejoe C, et al. Nanodelivery of Cerebrolysin and rearing enriched environment induce neuroprotective effects in a Preclinical Rat model of Parkinson's disease. *Springer Science+Business Media, LLC, 2017. Doi: 10.07|s12035-017-0741-x.*
11. Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(8):681-687.

12. Noor Neveen A et al. A promising therapeutic potential of cerebrolysin in 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Life Sciences*. 2016. Doi: 10.1016/j.lfs.2016.05.022.
13. Luchanina E, Karaban I, Berezetskaya N. Diagnosis of Parkinson's Disease by Electrophysiological Methods. In: *Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's disease* Edited by Juliana Dushanova. 2011. P. 27-58.
14. Young Wise, Keck WM. Cerebrolysin review. In: *Effects of Botulinum Toxin on Motoneurons Analysis of 2009 NIH Human Stem Cell Research Policy*, 2009.
15. Eder P, Reinprecht I, Schreiner E, Skofitsch G, Windisch M. Increased density of glutamate receptor subunit 1 due to Cerebrolysin treatment: an immunohistochemical study on aged rats. *Histochem J*. 2001;33(11-12):605-612.
16. Ginsberg SD, Malek-Ahmadi MH, Alldred MJ et al. Selective decline of neurotrophin and neurotrophin receptor genes within CA1 pyramidal neurons and hippocampus proper: Correlation with cognitive performance and neuropathology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hippocampus*. 2019;29(5):422-439.
17. Gomazkov OA. Apoptosis in neuronal structures and the role of neurotrophic growth factors. *Biochemical mechanisms of brain derived peptide preparations*. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2002;Suppl 7;17-21.
18. Veinbergs I, Mante M, Mallory M, Masliah E. Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity. *J Neural Transm Suppl*. 2000;59:273-280.
19. Zhang C, Chopp M, Cui Y, Wang L, Zhang R. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res*. 2010;88(15):3275-3281.
20. Gavrilova SI, Alvarez A. Cerebrolysin in the therapy of mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease: 30 years of clinical use. *Med Res Rev*. 2020;1:29. Doi: 10.1002/med.21722.
21. Tatebayashi Y, Lee MH, Li L et al. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2003;105(3):225-232.
22. Plosker GL, Gauthier S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging*. 2009;26(11):893-915.
23. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(4):310-318.
24. Cui S, Chen N, Yang M et al. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;11:CD008900.
25. Fiani B, Covarrubias C, Wong A, Doan T, Reardon T, Nikolaidis D, Sarno E. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: review of the literature and outcomes. *Neurol Sci*. 2021;42(4):1345-1353. Doi: 10.1007/s10072-021-05089-2. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515100.
26. Cummings J, Ritter A, Zhong K. Clinical trials for disease-modifying therapies in Alzheimer's disease: a primer, lessons learned, and a blueprint for the future. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S3-S22.
27. Gray SC, Kinghorn KJ, Woodling NS. Shifting equilibria in Alzheimer's disease: the complex roles of microglia in neuroinflammation, neuronal survival and neurogenesis. *Neural Regen Res*. 2020;15(7):1208-1219.
28. Medina M. An Overview on the clinical development of tau-based therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1160.
29. Alvarez XA, Alvarez I, Iglesias O et al. Synergistic increase of serum BDNF in Alzheimer patients treated with Cerebrolysin and donepezil: association with cognitive improvement in ApoE4 cases. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(6):pyw024.
30. Mauricio R, Benn C, Davis J et al. Tackling gaps in developing life-changing treatments for dementia. *Alzheimers Dement*;2019;5:241-253.
31. Schneider-Garces NJ, Gordon BA, Brumback-Peltz CR, Shin E, Lee Y, et al. Span, CRUNCH, and beyond: working memory capacity and the aging brain. *J Cogn Neurosci*. 2010;22:655-669.
32. Li GD, Bi R, Zhang DF et al. Female-specific effect of the BDNF gene on Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;53:192.e11-192.e19.
33. Васенина Е.Е., Левин О.С. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2013;3-4:39-46.
34. De Farias C et al. Highly specific changes in antioxidant levels and lipid peroxidation in Parkinson's disease and its progression: Disease and staging biomarkers and new drug targets. *Neuroscience letters*. 2016;617:66-71.
35. Masaldan S, Bush AI, Devos D. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:221-233.
36. Surmeier DJ, Guzman JN, Sanchez-Padilla J, Schumacker PT. The role of calcium and mitochondrial oxidant stress in the loss of substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2011;198:221-231.
37. Liddell JR, et al. Nexus between mitochondrial function, iron, copper and glutathione in PD. *Neurochemistry Internat*. 2018;117:126-138.
38. Симоненков А.П., Ключев В.М. Синдром серотониновой недостаточности. М.: Бином, 2013. 96 с.
39. Clauser S, Cramer-Borde E. Role of platelet electron microscopy in the diagnosis of platelet disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(2):213-223.
40. Филиппова О.И., Колосков А.В., Столица А.А. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов (обзор литературы). *Трансфузиология*. 2012;13(2):493-514.
41. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. Иваново: ПресСмо, 2011. 532 с.
42. Van Dinteren R, Arns M, Jongasma ML, Kessels RP. P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e87347. Doi: 10.1371/journal.pone.0087347.
43. Papadaniil CD, Kosmidou VE, Tsolaki A, Tsolaki M, Kompatsiaris IY, Hadjileontiadis LJ. Cognitive MMN and P300 in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A high density EEG-3D vector field tomography approach. *Brain Res*. 2016;1648(Pt A):425-433. Doi: 10.1016/j.brainres.2016.07.043. Epub 2016 Jul 30. PMID: 27485659.
44. Hünerli D, Emek-Savaş DD, Çavuşoğlu B, Dönmez Çolakoğlu B, Ada E, Yener GG. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(8):1208-1217. Doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.314. Epub 2019 May 4. PMID: 31163365.
45. Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell Molec Med*. 2012;16(12):2861-2871.
46. González ME, Francis L, Castellano O. Antioxidant systemic effect of short-term Cerebrolysin administration. *J Neural Transmission*. 1998;53(suppl):333-341.

47. Alvarez XA, Lombardi VR, Fernández-Novoa L, García M, Sampedro C. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J Neural Transmission*. 2000;59:281-292.
48. Gao J, Wang L, Liu J, Xie F, Su B, Wang X. Abnormalities of Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2017;6(2):25.
49. Alzoubi KH, Al-Jamal FF, Mahasneh AF. Cerebrolysin prevents sleep deprivation induced memory impairment and oxidative stress. *Physiol Behav*. 2020;217:11282.
50. Колосова Е.Н., Василенко И.А., Ковалева Л.Г. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой методом витальной компьютерной морфометрии. *Бюлл. СО РАМН*. 2011; 31(2):58-63.
51. Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы клин. и эксперимент. неврологии*. 2017;11(4):5-18.
52. Mansur A, Rabiner EA, Comley RA et al. Characterization of 3 PET tracers for quantification of mitochondrial and synaptic function in healthy human brain: 18F-BCPP-EF, 11C-SA-4503, and 11C-UCB-J. *J Nucl Med*. 2020;61(1):96-103.
53. Tana C, Lauretani F, Ticinesi A, Prati B, Nouvenne A, Meschi T. Molecular and Clinical Issues about the Risk of Venous Thromboembolism in Older Patients: A Focus on Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1299.
54. Lévy E, El Banna N, Baillet D et al. Causative links between protein aggregation and oxidative stress: a review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3896.
55. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(3):148-160.
56. Ferrer I, Perez E, Dalfo E. Abnormal levels of prohibitin and ATP synthase in the substantia nigra and frontal cortex in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2007;415:205-209.
57. Ihara Y, Chuda M, Kuroda S, Hayabara T. Hydroxyl radical and superoxide dismutase in blood of patients with Parkinson's disease: relationship to clinical data. *J Neurol Sci*. 1999;170:90-95.
58. Do Van B, Gouel F, Jonneaux A. Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC. *Neurobiol Dis*. 2016;94:169-178.
59. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. *Биомед. химия*. 2009;55(3):255-277.
60. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radicals Biol Med*. 1999;27(9-10):916-921.
61. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука/Интерпериодика, 2001. 343 с.

Отримано/Received 10.01.2026

Рецензовано/Revised 16.02.2026

Прийнято до друку/Accepted 01.03.2026

Information about authors

Iryna Karaban, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of clinical physiology and pathology of extrapyramidal nervous system, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: karaban.pd@gmail.com

D.S. Krasnenkov, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine
 K.V. Rozova, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine
 O.O. Honchar, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine
 I.M. Mankovska, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine
 N.V. Karasevych, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine
 N.O. Melnyk, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine
 M.A. Khodakovska, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine
 O.O. Barsukov, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine
 D.M. Synytsyn, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine

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.

I.M. Karaban, D.S. Krasnenkov, K.V. Rozova, O.O. Honchar, I.M. Mankovska, N.V. Karasevych, N.O. Melnyk, M.A. Khodakovska, O.O. Barsukov, D.M. Synytsyn

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Effectiveness of a mixture of neurotrophic peptides (Cerebrolysin®) in comprehensive pathogenetic therapy of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease

Abstract. The results of a course of treatment in patients with Parkinson's disease and cognitive impairment using a preparation containing a mixture of neurotrophic peptides (Cerebrolysin®) are presented. The findings of fundamental studies examining the structural and functional, clinical, cytochemical, and neurophysiological characteristics of the integrative activity of the brain over the course of Cerebrolysin® therapy demonstrated for the first time the high efficacy of this preparation. This first comprehensive investigation showed that the inclusion of Cerebrolysin® in the pathogenetic

therapy of patients with Parkinson's disease contributes to a reduction in the severity of oxidative stress — a key mechanism in disease development — and to a decrease in the degree of mitochondrial dysfunction. These results provide grounds to recommend Cerebrolysin® in neurological practice as a neurotrophic agent in the pharmacotherapy of the neurodegenerative process at all stages of Parkinson's disease progression.

Keywords: Parkinson's disease; cognitive impairment; neurotrophic peptides; Cerebrolysin®; mitochondria; oxidative stress

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.22.1.2026.1231>N.V. Koz'yavkina^{1,2}, I.L. Popovych¹, D.V. Popovych², T.B. Voloshyn¹, W.A. Zukow³¹Koz'yavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Ukraine²I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine³Nicolaus Copernicus University, Toruń, Poland

Three options for the influence of sympathetic tone on diastolic blood pressure and their companions and predictors

Abstract. Background. In a previous study in line with the tensioregulome concept, we found that, firstly, the correlation between changes in systolic and diastolic blood pressure (BP) under the influence of balneotherapy is only of moderate strength; secondly, the correlations between changes in both components of BP, on the one hand, and heart rate variability (HRV) markers of both sympathetic and vagal tones, on the other hand, are on the verge of significance or even insignificant. We assumed that the directionality and severity of the autonomic nervous system influence on BP are determined by concomitant changes in the constellation of parameters of the neuro-endocrine-immune complex and metabolism, and can be predicted by the same or a different combination. The purpose of this study is to test these hypotheses. **Materials and methods.** Under observation, there were 44 patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis in the phase of remission. Testing was performed twice — on admission and after 7–10 days of standard balneotherapy on the Truskavets Spa. The objects of the study were BP and HRV, electroencephalographic, endocrine, immune, and metabolic variables. **Results.** In the first stage of analysis, the information field of seemingly chaotic ($r = 0.25$) sympathetic tone/BP diastolic relationships was fragmented into three clusters. The first cluster ($n = 16$; 36.3 %) demonstrated a classic direct relationship ($r = +0.91$): changes in sympathetic tone (LFnu) from -17 to $+14$ % were associated with changes in diastolic BP from -13 to $+22$ mmHg. The second cluster ($n = 19$; 43.1 %) showed areactivity ($r = 0.24$): despite significant fluctuations in sympathetic tone (from -44 to $+46$ %), diastolic BP remained relatively stable (changes from -4 to $+8$ mmHg). The third cluster ($n = 9$; 20.5 %) revealed a paradoxical inverse relationship: changes in sympathetic tone from -19 to $+10$ % were closely and inverse ($r = -0.91$) associated with changes in diastolic BP from $+17$ to -7 mmHg. Discriminant analysis identified 24 concomitant variables (Wilks' $\Lambda = 0.025$; $F = 3.48$; $p < 10^{-5}$) and 24 predictors (Wilks' $\Lambda = 0.019$; $F = 4.70$; $p < 10^{-6}$) that differentiate these clusters. Classification accuracy reached 97.7 % (100 % for paradoxical cluster). The paradoxical response of BP to changes in LFnu was accompanied by the same inverse correlation with changes in serum IgM ($r = -0.85$), intensity of *E. coli* phagocytosis by neutrophils ($r = -0.72$), serum catalase activity ($r = -0.68$) and uricosuria ($r = -0.61$), but with a positive correlation with changes in the amplitude of the δ -rhythm ($r = 0.75$) and its spectral power density (SPD) in loci F7 ($r = 0.74$), C4 ($r = 0.71$) and P4 ($r = 0.70$), as well as in the SPD of the θ -rhythm in locus F7 ($r = 0.73$) and α -rhythm in locus F8 ($r = 0.70$). The paradoxical reaction was predicted by elevated baseline sympathetic tone (markers: LFnu and LF/HF), decreased vagal tone (marker: HF); increased systolic BP response to brachial artery occlusion during BP registration (markers: Ps3/Ps1 and Ps2/Ps1 ratio); normal basal levels of catalase and calcitonin; reduced basal levels of SPD entropy in loci F3 and C3, as well as SPD of the θ -rhythm in loci F3 and C4 and δ -rhythm in loci F8 and T4. **Conclusions.** The study demonstrates that the apparent weak correlation between sympathetic tone and diastolic BP at the population level masks three qualitatively distinct response patterns, including a paradoxical inverse relationship in 20.5 % of patients. This paradoxical reaction is associated with specific neuro-endocrine-immuno-metabolic profiles and

can be predicted with high accuracy (97.7 %) using baseline parameters. The findings challenge the universality of the classical paradigm of sympathetic BP regulation and provide a scientific basis for personalized approaches to cardiovascular assessment and therapy in balneological practice.

Keywords: diastolic blood pressure; sympathetic tone; heart rate variability; paradoxical reaction; electroencephalography; adaptation hormones; immunity; metabolites; neuro-immuno-endocrine interactions; personalized medicine; balneotherapy; Truskavets Spa; tensioregulome

Introduction

In a previous study in line with the tensioregulome concept [1–4] on a sample of 44 patients, we found that, firstly, the correlation between changes under the influence of balneotherapy in systolic and diastolic blood pressure is only of moderate strength ($r = 0.65$); secondly, the correlations between changes in both components of blood pressure, on the one hand, and HRV-marker of both sympathetic and vagal tones — on the other hand, are on the verge of significance ($|0.30|$) or even insignificant. In particular, the correlation coefficients between changes in BP diastolic and LFnu: 0.25; LF/HF: 0.19; LFr: 0.19; HFr: -0.26 ; and in relation to BP systolic they are even smaller (0.17; 0.04; 0.11, -0.10 respectively). This is not consistent with the fundamental position on the hypertensive effect of sympathetic influences and the hypotensive effect of vagal influences [5–12]. Standing on the positions of personification and predictability of effects, we assumed that the directionality and severity of the influence of the autonomic nervous system on blood pressure, firstly, is determined by concomitant changes in the constellation of parameters of the neuro-endocrine-immune complex and metabolism, and secondly, can be predicted by the same or a different constellation. **The purpose** of this study is to test these hypotheses.

Materials and methods

Under an observations were 34 men and 10 women by age 24–76 years with chronic pyelonephritis and cholecystitis in the phase of remission. Testing was performed twice — on admission and after 7–10 days of standard balneotherapy (drinking of bioactive Naftussya water, applications of ozokerite, mineral pools) on the Truskavets Spa [13].

This study was approved by the Ethics Committee of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (approval number: 84, date: January 26, 2026). All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). Written informed consent was obtained from all participants before enrollment. Patients were informed that participation was voluntary and that refusal would not affect their treatment. All data were anonymized to protect patient privacy.

First, daily urine was collected, in which was determined the concentration of electrolytes: calcium (by reaction with arsenase III), magnesium (by reaction with colgamite), phosphates (phosphate-molybdate method), chloride (mercury-rhodanidine method), sodium and potassium (flame photometry); nitric metabolites: creatinine (by Jaffe's color reaction by Popper's method), urea (urease method by reaction with phenol-hypochlorite), uric acid (uricase method). The same metabolic parameters were determined in serum as well as glucose (glucose-oxidase method), triglycerides (by

a certain meta-periodate method), total cholesterol (by a direct method after the classic reaction by Zlatkis-Zack) and content of him in composition of α -lipoproteins (HDLP) (by the enzyme method after precipitation of non- α -lipoproteins); pre- β -lipoproteins (VLDLP) (expected by the level of triglycerides); β -lipoproteins (LDLP) (expected by a difference between a total cholesterol and cholesterol in composition α - and pre- β -lipoproteins); lipid peroxidation products: diene conjugates (spectrophotometry of the heptane phase of the lipids extract) and malondialdehyde (in the test with thio-barbituric acid), antioxidant enzymes: superoxide dismutase erythrocytes (according to the degree of inhibition of reduction of nitroblue tetrazolium in the presence of N-methylphenazinium metasulphate and NADH) and catalase serum (at the rate of decomposition of hydrogen peroxide).

The analysis carried out according to instructions [14] with the use of analyzers Reflotron (BRD) and Pointe-180 (USA) and corresponding sets of reagents.

Systolic and diastolic BP was measured (by tonometer Omron M4-I, Netherlands) in a sitting position three times in a row followed by calculation $Ps2/Ps1$, $Ps3/Ps1$, $Pd2/Pd1$, and $Pd3/Pd1$ ratio [15].

Then we recorded ECG in II lead for 7 minutes to assess the parameters of HRV (by software and hardware complex CardioLab + HRV produced by KhAI-Medica, Kharkiv, Ukraine). For further analyses the following parameters were selected. Temporal parameters (time domain methods): the standard deviation of all NN intervals (SDNN), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (RMSSD), the percent of interval differences of successive NN intervals greater than 50 msec (pNN50); triangular index (TNN). Spectral parameters (frequency domain methods): spectral power density (SPD) bands of HRV — high-frequency (HF, range $0.4 \div 0.15$ Hz), low-frequency (LF, range $0.15 \div 0.04$ Hz), very low-frequency (VLF, range $0.04 \div 0.015$ Hz) and ultralow-frequency (ULF, range $0.015 \div 0.003$ Hz). We calculated classical indexes $LFnu = 100 \% \cdot LF/(LF + HF)$; LF/HF and $(VLF + LF)/HF$ [16, 17] as well as Baevsky's activity of regulatory systems index (BARSИ). In addition, ECG recorded within 2 minutes after standing to assess the autonomic reactivity by the difference between BARSИ in standing and sitting positions [3].

EEG recorded (by hardware-software complex Neuro-Com Standard, KhAI-Medica, Kharkiv, Ukraine) monopolar in 16 loci (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) by 10–20 international system, with the reference electrodes A and Ref on the earlobes. Two minutes after the eyes had been closed, 25 sec of artifact free EEG data were collected by computer. Among the options considered the average EEG amplitude (μV), average frequency (Hz),

frequency deviation (Hz), index (%), absolute ($\mu V^2/Hz$) and relative (%) SPD of basic rhythms: β ($35 \div 13$ Hz), α ($13 \div 8$ Hz), θ ($8 \div 4$ Hz) and δ ($4 \div 0.5$ Hz) in all loci, according to the instructions of the device. In addition, calculated coefficient of asymmetry (As) and laterality index (LI) for SPD each Rhythm using equations [18]:

$$As, \% = 100 \cdot (\max - \min) / \min;$$

$$LI, \% = \Sigma [200 \cdot (\text{right} - \text{left}) / (\text{right} + \text{left})] / 8.$$

We calculated also for HRV bands and each EEG locus the entropy (h) of normalized SPD using Popovych's [19, 20] equations based on classic Shannon's [21] equation:

$$hHRV = -[SPDHF \cdot \log_2 SPDHF + SPDLF \cdot \log_2 SPDLF + SPDVLF \cdot \log_2 SPDVLF + SPDULF \cdot \log_2 SPDULF] / \log_2 4;$$

$$hEEG = -[SPD\alpha \cdot \log_2 SPD\alpha + SPD\beta \cdot \log_2 SPD\beta + SPD\theta \cdot \log_2 SPD\theta + SPD\delta \cdot \log_2 SPD\delta] / \log_2 4.$$

Among hormones we determined main adaptation hormones such as Cortisol, aldosterone, testosterone, triiodothyronine as well as calcitonin and PTH (by the ELISA with the use of analyzers Tecan and RT-2100C and corresponding sets of reagents from Alcor Bio, XEMA Co, Ltd and DRG International Inc).

Immune status evaluated as described in the manual [22]. For phenotyping subpopulations of lymphocytes used the methods of rosette formation with sheep erythrocytes on which adsorbed monoclonal antibodies against receptors CD3, CD4, CD8, CD22 and CD56 from company Granum (Kharkiv) with visualization under light microscope with immersion system. Subpopulation of T cells with receptors high affinity determined by test of "active" rosette formation. The state of humoral immunity judged by the concentration in serum of Immunoglobulins of classes G, A, M (ELISA, analyser Immunochem, USA) and circulating immune complexes (by polyethylene glycol precipitation method) as well as C-reactive protein (by the ELISA with the use of analyzer RT-2100C), interleukins 1β and 6 (ELISA, analyzer Stat Fax 303, USA, reagents from Vector-Best).

In portion of the capillary blood we counted up leukocytogram and calculated the entropy (h) of leukocytogram (LCG) as well as its strain index using IL Popovych's equations [19, 20]:

$$hLCG = -[L \cdot \log_2 L + M \cdot \log_2 M + E \cdot \log_2 E + SNN \cdot \log_2 SNN + StubN \cdot \log_2 StubN] / \log_2 5;$$

$$\text{Strain index-1} = [(Eos/3.5-1)^2 + (StubN/3.5-1)^2 + (Mon/5.5-1)^2 + (Leuk/6-1)^2] / 4.$$

Parameters of phagocytic function of neutrophils estimated as described by Kovbasnyuk [23]. The objects of phagocytosis served daily cultures of *Staphylococcus aureus* (ATCC N 25423 F49) as typical specimen for Gram-positive bacteria and *Escherichia coli* (O55 K59) as typical representative of Gram-negative bacteria. Take into account the following parameters of phagocytosis: activity (percentage of neutrophils, in which found microbes — Hamburger's phagocytic index (PhI)), intensity (number of microbes absorbed one phagocytes — microbial count (MC) or Right's

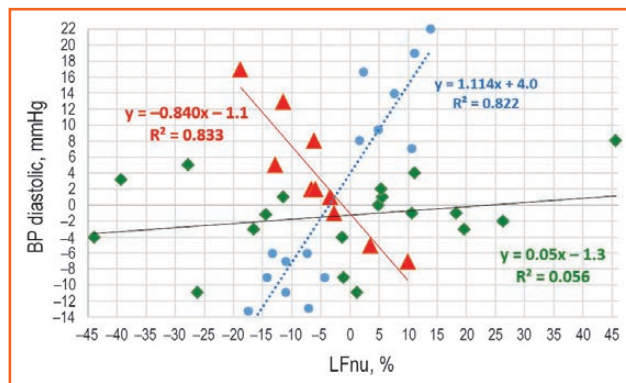


Figure 1. Three options for relationships between changes in sympathetic tone (X axis) and blood pressure diastolic (Y axis)

index) and completeness (percentage of dead microbes — Killing index (KI)). On the basis of the registered partial parameters of phagocytosis, taking into account the content of neutrophils (N) in 1 L of blood, the integral parameter — the bactericidal capacity of neutrophils — was calculated by the equation:

$$BCCN (10^9 \text{ Bact/L}) = N (10^9/L) \cdot PhI (\%) \cdot MC (\text{Bact/Phag}) \cdot KI (\%) \cdot 10^{-4}.$$

Reference values of variables are taken from the instructions or database of the Truskavets Scientific School of Balneology and Phytotherapy [3, 13, 24].

Statistical processing was performed using a software package Microsoft Excel and Statistica 6.4 StatSoft Inc. (Tulsa, OK, USA).

Results

In the first stage of analysis, the information field of seemingly chaotic ($r = 0.25$) sympathetic/BP diastolic relationships was fragmented. As a result, three options were obtained (Fig. 1). The first option consisted of 16 patients in whom changes in sympathetic tone from -17 to $+14$ % were closely and directly ($r = 0.91$) associated with changes in diastolic BP from -13 to $+22$ mmHg. That is, there was a **classic** reaction of BP diastolic to changes in sympathetic tone. In 19 patients, changes in sympathetic tone in the range from 44 to $+46$ % were combined with minor changes in BP diastolic in the range from -4 to $+8$ mmHg ($r = 0.24$). That is, there was an **areactivity** of diastolic BP in relation to sympathetic influences. At the same time, in 9 patients a **paradoxical** reaction of BP diastolic to changes in sympathetic tone was revealed: changes in sympathetic tone from -19 to $+10$ % were closely and inverse ($r = -0.91$) associated with changes in diastolic BP from $+17$ to -7 mmHg.

At the next stage of the analysis, a matrix of correlations between changes in BP diastolic and HRV, EEG, immune and metabolic variables was created (Table 1). At the same time, it was found that in cases of strong directly sympathetic/BP diastolic relationships, changes in BP systolic were moderately related to changes in BP diastolic ($r = 0.66$), in cases of strong inverse relationships — closely ($r = 0.81$), while in cases of undefined sympathetic/BP diastolic rela-

Table 1. Matrix of correlations between changes in blood pressure diastolic and sympathetic tone as well as accompanied variables

Variables	Directly (n = 16)	Inverse (n = 9)	Undefined (n = 19)
LFnu PSD, %	0.91	-0.91	0.24
Urea excretion, mM/d	0.65	-0.61	0.34
Potassium excretion, mM/d	0.59	-0.43	0.01
T4- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	-0.55	0.55	0.07
(VLF + LF)/HF	0.52	-0.40	0.20
Laterality- θ , %	-0.60	-0.06	-0.05
T3- θ PSD, %	0.51	0.05	-0.11
Uric acid excretion, mM/d	0.71	-0.15	0.36
Creatinine excretion, mM/d	0.69	-0.23	0.21
Diuresis, L/d	0.68	-0.30	0.33
Magnesium excretion, mM/d	0.59	0.12	0.04
Diene conjugates, E^{232}/mL	0.61	0.26	0.20
Phosphates serum, mM/L	0.56	-0.08	0.13
HF PSD, %	-0.72	0.11	-0.02
Laterality- δ , %	-0.54	-0.01	0.22
Super oxide dismutase, un/mL	-0.64	-0.51	-0.24
Catalase, $\mu M/L \cdot h$	-0.50	-0.68	-0.34
IgM, g/L	-0.33	-0.85	-0.23
Microbial count <i>E.coli</i> , Bac/Ph	-0.28	-0.72	-0.20
Amplitude- δ , μV	-0.21	0.75	0.17
F7- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	-0.18	0.74	-0.07
F7- θ PSD, $\mu V^2/Hz$	-0.22	0.73	0.05
F8- α PSD, %	-0.06	0.70	-0.48
C4- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	-0.11	0.71	0.02
P4- δ PSD, $\mu V^2/Hz$	0.00	0.70	0.28
T3- α PSD, %	0.17	0.35	-0.72
VLF PSD, %	0.04	0.20	-0.62
F3- α PSD, $\mu V^2/Hz$	-0.11	0.56	-0.61
F4- β PSD, $\mu V^2/Hz$	-0.19	0.49	-0.60
KI vs. <i>E.coli</i> , %	-0.25	0.54	-0.47
Frequency- α , Hz	-0.15	-0.53	-0.46
T6- θ PSD, %	-0.19	-0.18	-0.46
Frequency- θ , Hz	0.17	-0.09	-0.44
Ps2/Ps1 ratio	0.03	0.16	-0.43
BCCN vs. <i>E.coli</i> , 10^9 Bac/L	-0.21	-0.12	-0.42
VLD LP cholesterol, mM/L	-0.11	0.10	-0.40
ARSI standing, units	-0.17	0.24	-0.39
IgA, g/L	0.29	0.38	-0.37
CIC, units	0.14	0.31	-0.30
P4- α PSD, $\mu V^2/Hz$	-0.23	0.15	0.45
Sodium excretion, mM/d	0.27	-0.04	0.35
Eosinophils, %	-0.07	-0.43	0.32

Notes: critical level $_{0.05}|r|$ for n = 19 is 0.47; for n = 16 is 0.51; for n = 9 is 0.70. Variables that were subsequently included in the regression models are marked in bold.

tionships changes in BP systolic occurred completely independently ($r = 0.00$).

Next, regression models for accompanied changes in other variables were constructed by stepwise elimination until the maximum value of Adjusted R² was achieved. It is noteworthy that a strong correlation does not always ensure the inclusion of a variable in the model and vice versa.

It was found that unidirectional changes in sympathetic tone and diastolic BP were accompanied by unidirectional changes in daily excretion of uric acid, creatinine, urea and potassium, and serum levels of diene conjugates and phosphates, on the one hand, and by opposite changes in vagal tone and SPD theta-rhythm in locus T4 as well as its laterality — on the other hand. Taken together, these variables explained 99.2 % of the variance in diastolic BP (Table 2, Fig. 2).

In cases of inverse sympathetic/blood pressure diastolic relationships, the closest concomitant changes were changes in serum IgM (Fig. 3) and SPD of δ -rhythm in locus F7 (Fig. 4).

However, neither this nor other EEG or immune variables, despite significant correlation coefficients (Table 1), were included in the regression model (Table 3).

In cases of absence of significant relationships between changes in sympathetic tone and BP diastolic, changes in the latter were accompanied by unidirectional changes in PSD of alpha-rhythm in P4 locus, excretion of uric acid and sodium and eosinophilia, instead by opposite changes in PSD of alpha-rhythm in F3 locus, frequency of θ -rhythm, BARS standing, BP systolic reactions to brachial artery occlusion,

VLD LP cholesterol serum as well as 4 immune variables. Taken together, these variables explained 95.2 % of the variance in diastolic BP (Table 4, Fig. 5).

Profiles of Z-scores of variables changes in which accompanied the options of sympathetic/blood pressure diastolic

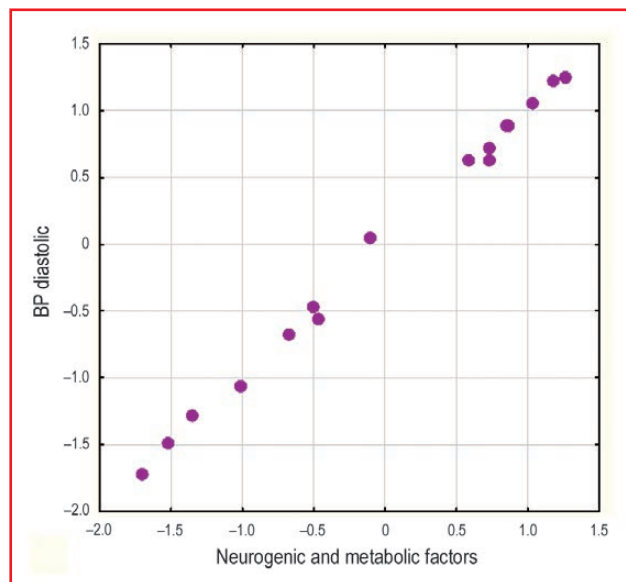


Figure 2. Scatterplot of canonical correlation between changes in regulating factors (X-line) and blood pressure diastolic (Y-line) in cases of its directly relationships with sympathetic tone

Notes: $R = 0.998$; $R^2 = 0.997$; $\chi^2_{(9)} = 54$; $p < 10^{-6}$; $\Lambda_{prime} = 0.003$.

Table 2. Regression summary for accompanied changes in some variables in cases of directly sympathetic/blood pressure diastolic relationships

N = 16		Beta	St. err. of beta	B	St. err. of B	t ₍₆₎	p-level
Variables	r		Intercept	4.198	0.790	5.31	0.002
HF PSD, %	-0.72	-0.738	0.050	-1.133	0.076	-14.9	10 ⁻⁵
Laterality-θ, %	-0.60	-0.341	0.081	-0.104	0.025	-4.23	0.005
T4-θ PSD, $\mu V^2/Hz$	-0.55	0.558	0.069	0.156	0.019	8.07	10 ⁻⁴
Uric acid excretion, mM/d	0.71	-0.419	0.078	-3.889	0.729	-5.34	0.002
Creatinine excretion, mM/d	0.69	0.344	0.077	1.512	0.337	4.49	0.004
Potassium excretion, mM/d	0.69	0.260	0.052	0.072	0.014	5.01	0.002
Urea excretion, mM/d	0.65	0.403	0.106	0.031	0.008	3.80	0.009
Diene conjugates, E²³²/mL	0.61	0.193	0.045	16.65	3.911	4.26	0.005
Phosphates serum, mM/L	0.56	0.172	0.051	12.97	3.837	3.38	0.015

Notes: $R = 0.998$; $R^2 = 0.997$; adjusted $R^2 = 0.992$; $F_{(9,6)} = 198$; $p < 10^{-6}$; SD: 1.1 mmHg.

Table 3. Regression summary for accompanied changes in serum IgM in cases of inverse sympathetic/blood pressure diastolic relationships

N = 9		Beta	St. err. of beta	B	St. err. of B	t ₍₇₎	p-level
Variables	r		Intercept	5.584	1.549	3.60	0.009
IgM serum, g/L	-0.849	-0.849	0.200	-19.12	4.495	-4.25	0.004

Notes: $R = 0.849$; $R_2 = 0.721$; adjusted $R^2 = 0.681$; $F_{(1,7)} = 18.1$; $p = 0.004$; SD: 4.5 mmHg.

relationships were created based on the screening results (Fig. 6).

Next, the selected variables were grouped into 8 clusters (Fig. 7).

At the final stage, discriminant analysis [25] (forward stepwise method) was performed with the aim not so much to document discriminant accompanied changes (Tables 5, 6) as to visualize individual changes in each patient based on coefficients and constants (Table 7).

The localization in the extreme right zone of the first root of patients with inverse sympathetic/BPD relationships (Fig. 8) reflects the fact that the increase in BP diastolic is accompanied by an increase in the levels of 10 EEG variables as well as NK lymphocytes, IL-6, cholesterol and serum atherogeneity index, which are positively correlated with the

root, combined with a decrease in the triiodothyronine level and Ps2/Ps1 ratio, which are negatively correlated with the root (Table 8, Fig. 6).

On the other hand, the localization in the top zone of the second root of patients with directly sympathetic/BPD relationships reflects the maximum for the sample decrease in their 6 EEG variables, which are negatively correlated with the root, combined with the maximum for the sample increase in relative SPD of alpha-rhythm in F3 locus, PTH serum, phosphates excretion and Ps3/Ps1 ratio, which are positively correlated with the root.

A very clear demarcation of all three clusters in the information field of the two discriminant roots is documented by calculating the Mahalanobis distances (Table 9).

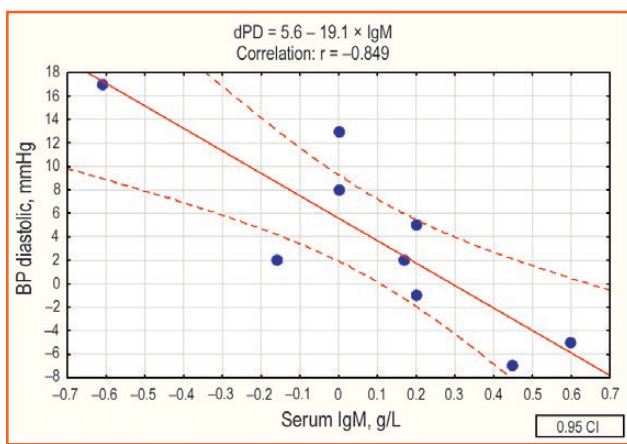


Figure 3. Scatterplot of correlation between changes in serum IgM (X-line) and blood pressure diastolic (Y-line) in cases of its inverse relationships with sympathetic tone

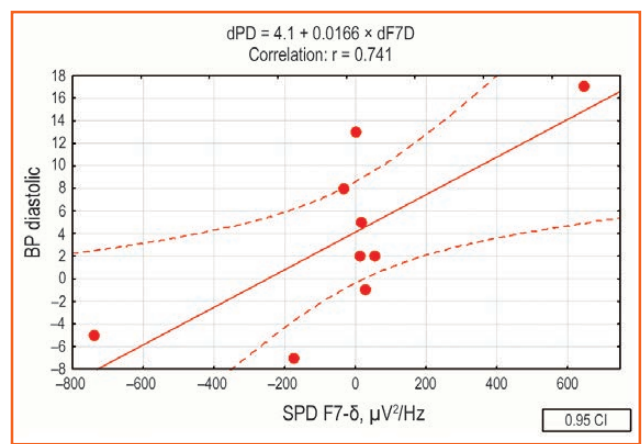


Figure 4. Scatterplot of correlation between changes in SPD of delta-rhythm in locus F7 (X-line) and blood pressure diastolic (Y-line) in cases of its inverse relationships with sympathetic tone

Table 4. Regression summary for accompanied changes in some variables in cases of undefined sympathetic/blood pressure diastolic relationships

N = 19		Beta	St. err. of beta	B	St. err. of B	t ₍₅₎	p-level
Variables	r		Intercept	-1.439	0.431	-3.34	0.021
F3-α PSD, μV²/Hz	-0.61	-0.687	0.103	-0.092	0.014	-6.69	0.001
KI vs. E.coli, %	-0.47	2.397	0.471	0.653	0.128	5.09	0.004
Frequency-θ, Hz	-0.44	-0.761	0.092	-5.662	0.682	-8.30	10 ⁻⁴
Ps2/Ps1 ratio	-0.43	-1.092	0.194	-47.50	8.448	-5.62	0.003
BCCN vs. E.coli, 10⁹ B/L	-0.42	-1.776	0.373	-0.211	0.044	-4.76	0.005
VLD LP cholesterol, mM/L	-0.40	0.528	0.173	8.320	2.718	3.06	0.028
BARSI standing, units	-0.39	1.064	0.229	1.999	0.430	4.64	0.006
IgA, g/L	-0.37	0.836	0.190	10.09	2.294	4.40	0.007
CIC, units	-0.30	-0.301	0.097	-0.088	0.028	-3.10	0.027
P4-α PSD, μV²/Hz	0.45	0.908	0.139	0.035	0.005	6.53	0.001
Uric acid excretion, mM/d	0.36	0.708	0.140	1.692	0.335	5.04	0.004
Sodium excretion, mM/d	0.35	1.391	0.189	0.078	0.011	7.35	0.001
Eosinophils, %	0.32	-0.424	0.118	-1.063	0.295	-3.61	0.015

Notes: $R = 0.993$; $R^2 = 0.987$; adjusted $R^2 = 0.952$; $F_{(13,5)} = 28.4$; $p = 0.0008$; SD: 1.1 mmHg.

The classification accuracy, calculated using the parameters given in Table 10, is 97.7 % (Table 11).

Thus, the three variants of the relationship between changes in sympathetic tone and blood pressure diastolic that we identified are accompanied by characteristic changes in 24 variables: Ps3/Ps1 and Ps2/Ps1 ratio as markers of systolic BP response to brachial artery occlusion, triiodothyronine and NK lymphocytes levels as well as in 17 EEGs and 3 metabolic variables.

The question then arises whether it is possible to predict each of these variants. To investigate this possibility, the previous algorithm was applied. Initially, 32 predictors were identified through screening (Fig. 9).

However, according to the results of the discriminant analysis, only 24 variables were included in the model, while the other 8 were left out of the model as carriers of duplicate/redundant discriminant information (Tables 12–15).

The paradoxical reaction was predicted by: elevated baseline sympathetic tone (markers: LFnu and LF/HF), decreased vagal tone (marker: HF); increased systolic BP response to brachial artery occlusion during BP registration (markers: Ps3/Ps1 and Ps2/Ps1 ratio); normal basal levels of catalase and calcitonin; reduced basal

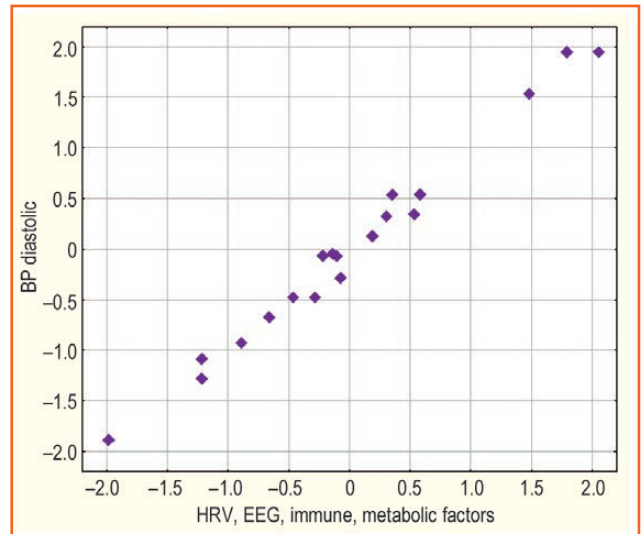


Figure 5. Scatterplot of canonical correlation between changes in regulating factors (X-line) and blood pressure diastolic (Y-line) in cases of its undefined relationships with sympathetic tone
 Notes: $R = 0.993$; $R^2 = 0.987$; $\chi^2_{(13)} = 45$; $p = 0.0008$; $\Lambda_{prime} = 0.013$.

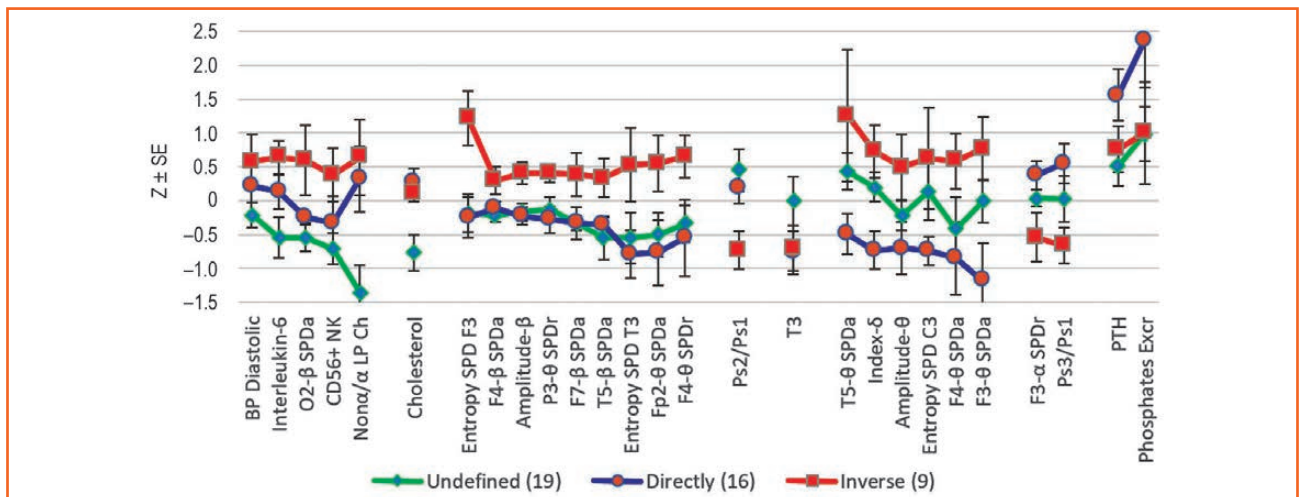


Figure 6. Profiles of Z-scores of variables changes in which accompanied the options of sympathetic/blood pressure diastolic relationships

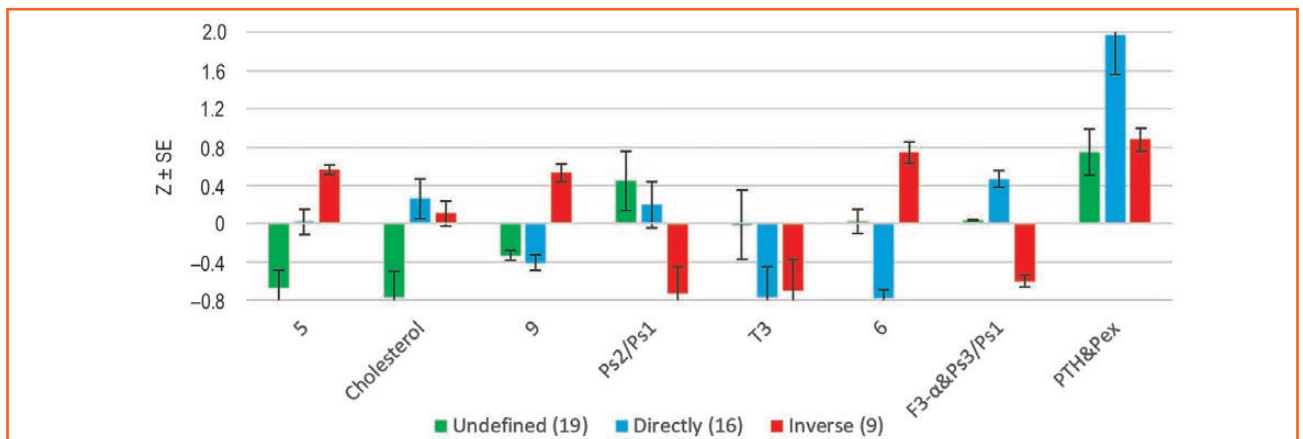


Figure 7. Clusters of variables changes in which accompanied the options of sympathetic/blood pressure diastolic relationships

Table 5. Discriminant function analysis summary for accompanied changes in some variables in cases of various sympathetic regulation of blood pressure diastolic

Variables change in which currently in the model	Sympathetic/BP diastolic changes			Parameters of Wilks' statistics				
	Undefined (n = 19)	Directly (n = 16)	Inverse (n = 9)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove (2,17)	p-level	Tolerance
Blood pressure diastolic, mmHg	-1.4 1.2	1.4 3.1	3.8 2.6	0.030	0.848	1.53	0.246	0.383
Ps2/Ps1 ratio · 10 ³	38 27	17 21	-63 24	0.029	0.875	1.21	0.322	0.369
Ps3/Ps1 ratio · 10 ³	2 26	41 22	-50 20	0.034	0.737	3.03	0.075	0.223
Amplitude- θ , μV	-0.6 0.6	-2.0 1.1	1.5 1.4	0.030	0.830	1.73	0.206	0.106
Fp2- θ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-14 9	-21 13	15 11	0.027	0.926	0.68	0.520	0.048
F3- θ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	0 14	-52 24	34 21	0.035	0.722	3.28	0.063	0.031
F4- θ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-19 22	-39 25	27 19	0.030	0.854	1.46	0.260	0.040
F4- θ SPD, %	-2.0 1.6	-3.3 3.4	3.9 1.8	0.035	0.733	3.09	0.072	0.081
T5- θ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	11.4 6.9	-12.8 7.8	33 25	0.040	0.632	4.95	0.020	0.104
P3- θ SPD, %	-0.7 0.9	-1.4 1.0	2.0 0.7	0.034	0.751	2.82	0.087	0.154
Amplitude- β , μV	-0.59 0.47	-0.84 0.48	1.47 0.59	0.038	0.662	4.33	0.030	0.185
F4- β SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-16 6	-8 7	21 14	0.044	0.575	6.29	0.009	0.110
F7- β SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-15 11	-15 5	18 15	0.032	0.789	2.27	0.134	0.161
T5- β SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-27 16	-17 6	16 14	0.034	0.739	3.01	0.076	0.109
O2- β SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-28 10	-12 4	30 26	0.029	0.887	1.08	0.362	0.140
F3- α SPD, %	0.7 2.0	6.0 3.3	-8.5 5.8	0.036	0.712	3.43	0.056	0.342
Index- δ , %	8 9	-30 12	30 16	0.036	0.704	3.57	0.051	0.314
Entropy SPD F3	-0.02 0.03	-0.03 0.03	0.14 0.04	0.032	0.600	2.13	0.150	0.128
Entropy SPD T3	-0.06 0.04	-0.09 0.04	0.06 0.06	0.031	0.827	1.78	0.199	0.232
Entropy SPD C3	0.01 0.04	-0.07 0.02	0.06 0.07	0.029	0.879	1.17	0.334	0.282
Triiodothyronine, nM/L	-0.01 0.18	-0.38 0.16	-0.35 0.16	0.028	0.892	1.03	0.378	0.566
Cholesterol total, mM/L	-0.77 0.27	0.26 0.21	0.11 0.14	0.028	0.897	0.98	0.395	0.398
Non- α/α LP cholesterol ratio	-0.96 0.28	0.24 0.35	0.45 0.43	0.050	0.506	8.31	0.003	0.261
Phosphates excretion, mM/d	7.4 3.0	17.6 5.2	7.4 5.6	0.027	0.940	0.54	0.591	0.491
CD56 ⁺ NK lymphocytes, %	-2.1 0.7	-1.0 1.2	1.1 1.2	0.029	0.876	1.21	0.323	0.398
Parathyroid hormone, pM/L	0.44 0.25	1.35 0.33	0.65 0.29	0.010	0.930	0.30	0.906	0.269
Interleukin-6, ng/L	-0.75 0.41	0.18 0.34	0.89 0.35	0.011	0.923	0.32	0.915	0.270

Notes: the top row is the mean of changes, the bottom row is its standard error; step 25, N of vars in model: 25; grouping: 3 grps; Wilks' Λ : 0.025; approx. $F_{(50)} = 3.5$; $p < 10^{-5}$.

Table 6. Summary of stepwise analysis for accompanied variables, ranked by criterion λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Cholesterol total, mM/L	5.95	0.005	0.775	5.95	0.005
Entropy SPD F3	5.30	0.009	0.613	5.55	10 ⁻³
Index-δ, %	5.62	0.007	0.475	5.85	10 ⁻⁴
O2-β SPD, $\mu V^2/Hz$	5.81	0.006	0.364	6.24	10 ⁻⁵
F3-θ SPD, $\mu V^2/Hz$	4.38	0.020	0.294	6.24	10 ⁻⁶
Fp2-θ SPD, $\mu V^2/Hz$	4.76	0.015	0.233	6.43	10 ⁻⁶
Ps3/Ps1 ratio	4.36	0.020	0.186	6.58	10 ⁻⁶
Non-α/α LP cholesterol	2.77	0.077	0.160	6.36	10 ⁻⁶
Ps2/Ps1 ratio	2.46	0.101	0.140	6.15	10 ⁻⁶
Amplitude-β, μV	2.41	0.106	0.121	5.99	10 ⁻⁶
Phosphates excretion, mM/d	1.96	0.158	0.108	5.77	10 ⁻⁶
F4-β SPD, $\mu V^2/Hz$	1.37	0.271	0.099	5.46	10 ⁻⁶
BP diastolic, mmHg	1.62	0.216	0.089	5.26	10 ⁻⁶
F4-θ SPD, %	1.21	0.313	0.082	5.00	10 ⁻⁶
F3-α SPD, %	1.79	0.187	0.072	4.90	10 ⁻⁶
T5-θ SPD, $\mu V^2/Hz$	1.16	0.330	0.066	4.69	10 ⁻⁶
P3-θ SPD, %	1.24	0.305	0.060	4.52	10 ⁻⁶
F4-θ SPD, $\mu V^2/Hz$	1.53	0.238	0.053	4.43	10 ⁻⁶
CD56⁺ NK lymphocytes, %	1.01	0.378	0.049	4.25	10 ⁻⁵
T5-β SPD, $\mu V^2/Hz$	1.06	0.362	0.045	4.10	10 ⁻⁵
Amplitude-θ, μV	1.14	0.338	0.040	3.98	10 ⁻⁵
Entropy SPD C3	1.13	0.342	0.036	3.86	10 ⁻⁴
F7-β SPD, $\mu V^2/Hz$	1.03	0.375	0.033	3.74	10 ⁻⁴
Entropy SPD T3	1.37	0.278	0.028	3.70	10 ⁻⁴
Triiodothyronine, nM/L	1.03	0.378	0.025	3.59	10 ⁻⁴

Table 7. Standardized and raw coefficients and constants for discriminant variables changes in which accompanied the options of sympathetic/blood pressure diastolic relationships

Coefficients Variables	Standardized		Raw	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
1	2	3	4	5
Cholesterol total, mM/L	-0.340	0.445	-0.363	0.475
Entropy SPD F3	1.310	-0.300	10.97	-2.512
Index-δ, %	-0.077	-1.081	-0.002	-0.027
O2-β SPD, $\mu V^2/Hz$	0.922	-0.275	0.021	-0.006
F3-θ SPD, $\mu V^2/Hz$	-2.581	-1.988	-0.039	-0.030
Fp2-θ SPD, $\mu V^2/Hz$	0.784	1.117	0.021	0.029
Ps3/Ps1 ratio	-0.570	1.057	-6.025	11.18
Non-α/α LP cholesterol	1.435	0.344	1.093	0.262
Ps2/Ps1 ratio	0.171	-0.623	1.752	-6.393
Amplitude-β, μV	-1.221	-0.805	-0.708	-0.467
Phosphates excretion, mM/d	0.291	0.246	0.017	0.014
F4-β SPD, $\mu V^2/Hz$	2.097	0.182	0.073	0.006

End of Table 7

1	2	3	4	5
BP diastolic, mmHg	0.437	0.536	0.049	0.061
F4- θ SPD, %	1.940	0.054	0.235	0.007
F3- α SPD, %	-0.761	0.648	-0.067	0.057
T5- θ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-1.609	1.265	-0.039	0.031
P3- θ SPD, %	0.146	-1.410	0.046	-0.446
F4- θ SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-1.297	1.642	-0.017	0.021
CD56 ⁺ NK lymphocytes, %	0.590	-0.109	0.156	-0.029
T5- β SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	1.618	-0.388	0.035	-0.008
Amplitude- θ , μV	1.279	-0.463	0.378	-0.137
Entropy SPD C3	-0.395	0.605	-2.575	3.945
F7- β SPD, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$	-1.183	-0.330	-0.033	-0.009
Entropy SPD T3	-0.824	-0.439	-5.254	-2.795
Triiodothyronine, nM/L	-0.344	-0.330	-0.507	-0.486
	Constants	0.612	-0.564	
	Eigenvalues	6.801	4.064	
	Canonical R	0.934	0.896	
	Wilks' Λ	0.035	0.197	
	χ^2	107	47	
	Degree freedom	50	24	
	p	10^{-5}	0.003	
Cumulative proportion		0.626	1	

Table 8. Correlations between variables and roots, centroids of clusters, and Z-scores of variables

Changes in variables	Correlations variables-roots		Undefined (n = 19)	Directly (n = 16)	Inverse (n = 9)	
	Root 1	Root 2				
Root 1 (62.6 %)	Root 1	Root 2	-2.75	1.33	3.44	
	1	2	3	4	5	6
Entropy SPD F3	0.138	-0.189	-0.18 ± 0.28	-0.24 ± 0.30	1.22 ± 0.40	
F4- β SPD _a	0.150	-0.128	-0.22 ± 0.09	-0.11 ± 0.09	0.30 ± 0.20	
Amplitude- β	0.121	-0.186	-0.17 ± 0.13	-0.23 ± 0.13	0.41 ± 0.16	
P3- θ SPD _r	0.080	-0.155	-0.13 ± 0.18	-0.28 ± 0.20	0.41 ± 0.14	
F7- β SPD _a	0.098	-0.125	-0.33 ± 0.24	-0.33 ± 0.11	0.39 ± 0.32	
T5- β SPD _a	0.109	-0.091	-0.55 ± 0.32	-0.36 ± 0.12	0.34 ± 0.29	
Entropy SPD T3	0.074	-0.135	-0.55 ± 0.38	-0.79 ± 0.35	0.53 ± 0.55	
Fp2- θ SPD _a	0.072	-0.136	-0.50 ± 0.33	-0.77 ± 0.48	0.55 ± 0.41	
F4- θ SPD _r	0.069	-0.123	-0.34 ± 0.27	-0.55 ± 0.57	0.65 ± 0.31	
BP diastolic	0.089	-0.016	-0.21 ± 0.18	0.22 ± 0.47	0.58 ± 0.40	
Interleukin-6			-0.55 ± 0.30	0.13 ± 0.25	0.64 ± 0.25	
O2- β SPD _a	0.157	-0.116	-0.55 ± 0.20	-0.24 ± 0.08	0.60 ± 0.52	
CD56 ⁺ NK lymphocytes	0.116	-0.059	-0.71 ± 0.23	-0.33 ± 0.40	0.38 ± 0.40	
Non- α/α LP cholesterol	0.189	0.046	-1.35 ± 0.40	0.32 ± 0.48	0.64 ± 0.56	
Cholesterol total	0.188	0.109	-0.77 ± 0.27	0.26 ± 0.21	0.11 ± 0.13	

End of Table 8

1	2	3	4	5	6
Ps2/Ps1	-0.132	0.106	0.45 ± 0.31	0.20 ± 0.24	-0.73 ± 0.28
Triiodothyronine	-0.099	-0.050	-0.01 ± 0.36	-0.77 ± 0.32	-0.70 ± 0.33
Root 2 (37.4 %)	Root 1	Root 2	-0.67	2.36	-2.77
T5-θ SPDa	0.028	-0.172	0.44 ± 0.27	-0.49 ± 0.30	1.26 ± 0.97
Index-δ	0.013	-0.243	0.20 ± 0.22	-0.73 ± 0.28	0.73 ± 0.39
Amplitude-θ	0.046	-0.155	-0.22 ± 0.22	-0.70 ± 0.39	0.50 ± 0.48
Entropy SPD C3	0.007	-0.141	0.14 ± 0.43	-0.74 ± 0.21	0.63 ± 0.75
F4-θ SPDa	0.051	-0.123	-0.42 ± 0.48	-0.85 ± 0.54	0.59 ± 0.41
F3-θ SPDa	0.017	-0.203	-0.01 ± 0.32	-1.18 ± 0.55	0.77 ± 0.47
F3-α SPD_r	-0.064	0.191	0.04 ± 0.12	0.38 ± 0.21	-0.54 ± 0.36
Ps3/Ps1	-0.029	0.175	0.03 ± 0.34	0.55 ± 0.29	-0.66 ± 0.27
Parathyroid hormone			0.51 ± 0.29	1.56 ± 0.38	0.76 ± 0.34
Phosphates excretion	0.047	0.137	0.99 ± 0.40	2.38 ± 0.70	1.00 ± 0.75

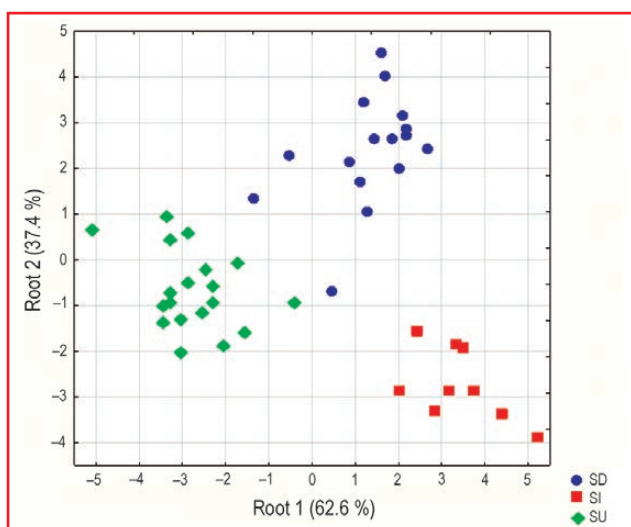


Figure 8. Individual values of discriminant roots of accompanied variables in cases of directly (SD), inverse (SI) and undefined (SU) sympathetic/blood pressure diastolic relationships

Table 9. Squared Mahalanobis distances between clusters (above the diagonal) and F-values (df = 25,2) and p-levels (below the diagonal)

Clusters	Directly (n = 16)	Inverse (n = 9)	Undefined (n = 19)
Directly (n = 16)	0	31	26
Inverse (n = 9)	2.93 0.013	0	43
Undefined (n = 19)	3.73 0.003	4.33 0.001	0

Table 10. Coefficients and constants of classification functions for the options of sympathetic/blood pressure diastolic relationships

Clusters	Directly (n = 16)	Inverse (n = 9)	Undefined (n = 19)
1	2	3	4
Accompanied variables currently in the model	p = 0.364	p = 0.204	p = 0.432
Cholesterol total, mM/L	0.772	-2.424	0.814
Entropy SPD F3	13.36	49.32	-23.87
Index-δ, %	-0.083	0.053	0.008
O2-β SPD, μV²/Hz	0.002	0.078	-0.065
F3-θ SPD, μV²/Hz	-0.098	-0.026	0.150
Fp2-θ SPD, μV²/Hz	0.051	-0.056	-0.122
Ps3/Ps1 ratio	23.51	-46.45	14.23
Non-α/α LP cholesterol	1.618	2.573	-3.642

End of Table 10

1	2	3	4
Ps2/Ps1 ratio	-13.83	22.63	-1.597
Amplitude-β, μV	-2.202	-1.298	2.106
Phosphates excretion, mM/d	0.106	0.068	-0.008
F4-β SPD, μV ² /Hz	0.071	0.193	-0.247
BP diastolic, mmHg	0.204	-0.003	-0.182
F4-θ SPD, %	0.272	0.733	-0.707
F3-α SPD, %	0.130	-0.303	0.230
T5-θ SPD, μV ² /Hz	0.097	-0.142	0.163
P3-θ SPD, %	-1.640	0.745	-0.475
F4-θ SPD, μV ² /Hz	0.054	-0.088	0.058
CD56 ⁺ NK lymphocytes, %	0.092	0.567	-0.457
T5-β SPD, μV ² /Hz	0.012	0.129	-0.106
Amplitude-θ, μV	-0.361	1.136	-1.490
Entropy SPD C3	9.682	-15.96	8.242
F7-β SPD, μV ² /Hz	-0.074	-0.096	0.087
Entropy SPD T3	-16.42	-13.14	13.53
Triiodothyronine, nM/L	-2.847	-1.424	0.698
Constants	-6.494	-8.962	-7.459

Table 11. Classification matrix for accompanied variables. Rows: observed classifications; columns: predicted classifications

Cluster	Percent correct	Directly 0.364	Inverse 0.204	Undefined 0.432
Directly	93.8	15	0	1
Inverse	100	0	9	0
Undefined	100	0	0	19
Total	97.7	15	9	20

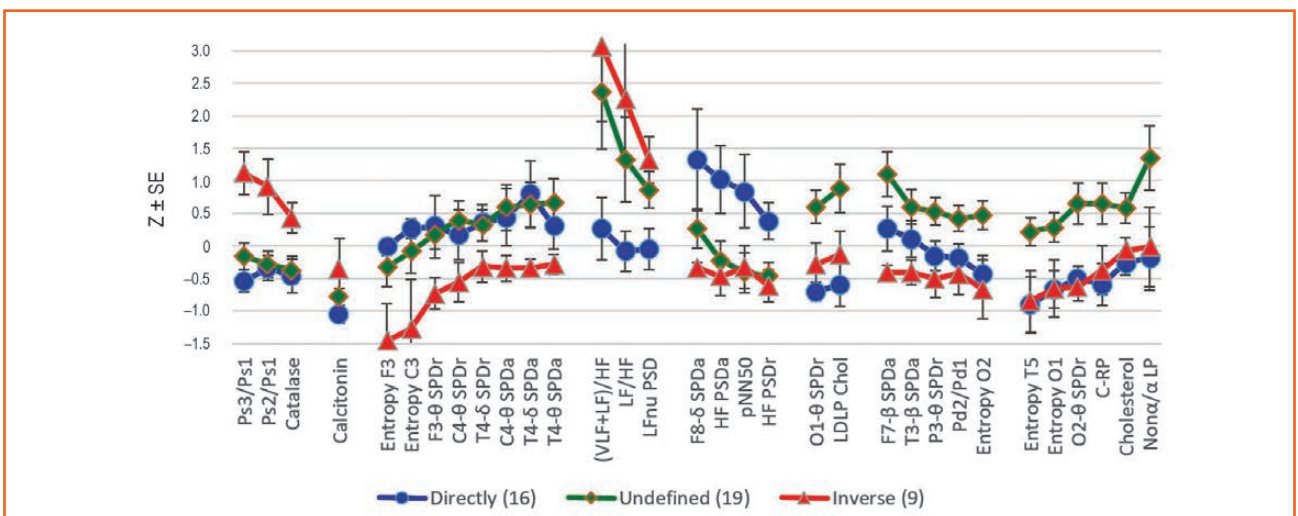


Figure 9. Profiles of variables predicting options of sympathetic/blood pressure diastolic relationships

levels of SPD entropy in loci F3 and C3, as well as SPD of the θ -rhythm in loci F3 and C4 and δ -rhythm in loci F8 and T4. The absence of BP diastolic reaction to changes in sympathetic tone was predicted by: increased of PSD of beta-rhythm in F7 and T3 loci, theta-rhythm in O1 and P3 loci as well as Pd2/Pd1 ratio, cholesterol level and serum atherogeneity; normal levels of PSD entropy in T5 and O1 loci. The classic direct reaction of BP diastolic to changes in sympathetic tone was predicted by

normal levels of the mentioned variables as well as decreased level of PSD of theta-rhythm in O1 locus (Fig. 9, Table 15).

A very clear demarcation of predictors of all three variants in the information field of the two discriminant roots (Fig. 10) is documented by calculating the Mahalanobis distances (Table 16).

The prediction accuracy based on the parameters given in Table 17 is 97.7 % (Table 18).

Table 12. Discriminant function analysis summary for variables predicting options of sympathetic/blood pressure diastolic relationships

Variables currently in the model	Reference level	Sympathetic/BP diastolic changes			Parameters of Wilks' statistics				
		Directly (n = 16)	Undefined (n = 19)	Inverse (n = 9)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove (2, 18)	p-level	Tolerance
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LFnu PSD, %	64.2 1.9	63.9 4.3	75.4 3.5	80.7 4.6	0.022	0.861	1.45	0.260	0.053
LF/HF ratio	2.86 0.31	2.76 0.65	5.58 1.36	7.45 1.99	0.027	0.709	3.70	0.045	0.118
HF PSD, %	14.7 1.5	19.0 3.2	10.0 1.9	9.2 2.9	0.019	0.994	0.054	0.947	0.072
HF PSD, msec²	361 41	696 178	269 67	286 110	0.032	0.605	5.88	0.011	0.017
pNN50 HRV, %	8.9 1.1	15.2 4.1	5.5 2.0	7.3 2.7	0.028	0.697	3.92	0.039	0.030
Pd2/Pd1 ratio · 10³	996 11	983 16	1025 14	967 23	0.026	0.742	3.14	0.068	0.297
Ps2/Ps1 ratio · 10³	960 13	931 16	936 18	1038 36	0.023	0.834	1.79	0.196	0.083
Ps3/Ps1 ratio · 10³	951 12	910 13	930 15	1035 25	0.022	0.883	1.19	0.326	0.116
T4-θ SPD, $\mu V^2/Hz$	28 3	38 11	49 12	19 5	0.025	0.774	2.63	0.099	0.080
C4-θ SPD, $\mu V^2/Hz$	46 4	64 18	70 14	32 8	0.023	0.824	1.92	0.176	0.050
C4-θ SPD, %	11.1 0.4	11.9 1.8	13.0 1.3	8.5 1.4	0.026	0.744	3.09	0.070	0.046
P3-θ SPD, %	9.0 0.5	8.3 1.1	11.6 1.0	6.5 1.0	0.033	0.583	6.45	0.008	0.080
O1-θ SPD, %	8.2 0.5	4.85 0.7	11.1 1.2	6.8 1.6	0.055	0.348	16.9	10 ⁻⁴	0.102
F7-β SPD, $\mu V^2/Hz$	51 4	63 15	102 16	32 5	0.057	0.339	17.5	10 ⁻⁴	0.158
T3-β SPD, $\mu V^2/Hz$	77 5	84 16	111 5	54 11	0.023	0.830	1.84	0.188	0.241
T4-δ SPD, %	31.0 1.8	37.8 5.4	37.0 4.6	25.1 4.6	0.022	0.874	1.30	0.298	0.238
Entropy SPD F3	0.86 0.01	0.86 0.01	0.83 0.03	0.70 0.06	0.031	0.620	5.52	0.013	0.164

End of Table 12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Entropy SPD C3	0.86 0.01	0.89 0.02	0.85 0.03	0.74 0.07	0.023	0.853	1.55	0.240	0.153
Entropy SPD T5	0.825 0.01	0.71 0.06	0.85 0.03	0.72 0.06	0.023	0.840	1.71	0.209	0.170
Entropy SPD O1	0.80 0.01	0.71 0.04	0.84 0.03	0.71 0.06	0.030	0.632	5.24	0.016	0.147
F8-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	92 14	292 118	132 45	42 12	0.034	0.563	6.99	0.006	0.079
Calcitonin normalized, Z	0 0.30	-1.05 0.14	-0.78 0.13	-0.36 0.48	0.023	0.846	1.64	0.221	0.586
Cholesterol total, mM/L	5.36 0.24	5.07 0.21	5.94 0.24	5.37 0.16	0.023	0.833	1.81	0.192	0.277
Catalase, $\mu M/L \cdot h$	125 9	99 15	104 12	150 13	0.021	0.912	0.865	0.438	0.431
Variables currently not in the model	Reference	Directly (n = 16)	Undefined (n = 19)	Inverse (n = 9)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
(VLF + LF)/HF ratio	6.8 0.6	8.3 2.0	16.5 3.9	18.1 4.2	0.018	0.942	0.527	0.599	0.073
F3-θ SPD, %	11.7 0.55	13.5 2.8	12.8 1.4	7.5 1.4	0.019	0.975	0.215	0.809	0.110
T4-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	92 10	173 51	155 35	58 14	0.019	0.994	0.048	0.953	0.120
O2-θ SPD, %	7.1 0.4	5.1 0.8	9.6 1.2	4.6 0.9	0.019	0.987	0.114	0.893	0.178
Entropy SPD O2	0.78 0.01	0.72 0.04	0.84 0.03	0.68 0.06	0.019	0.966	0.298	0.746	0.143
LDLP cholesterol, mM/L	3.48 0.10	3.04 0.23	4.05 0.25	3.45 0.20	0.019	0.999	0.004	0.996	0.074
Non-α LP/α LP cholesterol	2.98 0.11	2.79 0.36	3.97 0.37	2.97 0.37	0.019	0.967	0.286	0.755	0.299
C-reactive protein, $\mu g/L$	2.18 0.11	1.77 0.23	2.64 0.22	1.92 0.27	0.018	0.936	0.584	0.569	0.063

Notes: for variables, the top row is the mean, the bottom row is the standard error; the standard errors of the reference EEG variables are calculated for $n = 112$, of the remaining variables for $n = 44$; the reference variables are not subject to discriminant analysis; step 24, N of vars in model: 24; grouping: 3 grps; Wilks' Λ : 0.019; approx. $F_{(48)} = 4.7$; $p < 10^{-6}$.

 Table 13. Summary of stepwise analysis for predicting variables, ranked by criterion Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
1	2	3	4	5	6
Ps3/Ps1 ratio	11.59	10-4	0.639	11.59	10 ⁻⁴
O1-θ SPD, %	6.826	0.003	0.476	8.974	10 ⁻⁵
T4-δ SPD, %	4.566	0.017	0.386	7.922	10 ⁻⁶
F7-β SPD, $\mu V^2/Hz$	5.595	0.007	0.298	7.896	10 ⁻⁶
HF PSD, %	5.539	0.008	0.230	8.046	10 ⁻⁶
Entropy SPD F3	3.856	0.030	0.189	7.800	10 ⁻⁶
HF PSD, msec²	2.134	0.134	0.168	7.181	10 ⁻⁶
C4-θ SPD, $\mu V^2/Hz$	1.946	0.158	0.151	6.681	10 ⁻⁶

End of Table 13

1	2	3	4	5	6
T3-β SPD, μV²/Hz	1.593	0.218	0.138	6.208	10 ⁻⁶
P3-θ SPD, %	1.772	0.186	0.124	5.883	10 ⁻⁶
C4-θ SPD, %	2.051	0.146	0.110	5.694	10 ⁻⁶
LF/HF ratio	1.134	0.335	0.102	5.331	10 ⁻⁶
LFnu, %	2.112	0.139	0.089	5.249	10 ⁻⁶
Entropy SPD C3	1.318	0.284	0.081	5.014	10 ⁻⁶
T4-θ SPD, μV²/Hz	1.437	0.255	0.073	4.840	10 ⁻⁶
Calcitonin normalized, Z	1.417	0.261	0.066	4.688	10 ⁻⁶
Pd2/Pd1 ratio	1.489	0.245	0.059	4.573	10 ⁻⁶
Ps2/Ps1 ratio	1.992	0.158	0.051	4.584	10 ⁻⁶
pNN50 HRV, %	1.396	0.268	0.045	4.478	10 ⁻⁶
Catalase, μM/L · h	1.599	0.225	0.039	4.433	10 ⁻⁶
Entropy SPD O1	1.047	0.369	0.036	4.274	10 ⁻⁶
F8-δ SPD, μV²/Hz	3.710	0.043	0.026	4.705	10 ⁻⁶
Cholesterol, mM/L	1.384	0.275	0.023	4.635	10 ⁻⁶
Entropy SPD T5	1.708	0.209	0.019	4.658	10 ⁻⁶

Table 14. Parameters of Wilks' statistics for predicting discriminant variables

Coefficients Variables currently in the model	Raw		Raw	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
1	2	3	4	5
Ps3/Ps1 ratio	0.618	0.928	9.755	14.65
O1-θ SPD, %	2.340	-1.345	0.563	-0.324
T4-δ SPD, %	-0.517	0.610	-0.029	0.0340
F7-β SPD, μV²/Hz	-2.120	-0.223	-0.039	-0.004
HF PSD, %	0.125	-0.301	0.012	-0.0292
Entropy SPD F3	-1.339	-0.940	-10.62	-7.463
HF PSD, msec²	-3.024	4.442	-0.006	0.009
C4-θ SPD, μV²/Hz	0.292	-2.127	0.005	-0.039
T3-β SPD, μV²/Hz	-0.831	-0.300	-0.015	-0.006
P3-θ SPD, %	-2.011	-1.403	-0.507	-0.354
C4-θ SPD, %	2.347	0.776	0.414	0.137
LF/HF ratio	1.512	0.697	0.304	0.140
LFnu, %	-1.488	-0.893	-0.094	-0.057
Entropy SPD C3	0.388	1.036	2.897	7.728
T4-θ SPD, μV²/Hz	0.932	1.627	0.023	0.041
Calcitonin normalized, Z	0.377	0.417	0.500	0.553
Pd2/Pd1 ratio	-0.263	-1.029	-4.130	-16.18
Ps2/Ps1 ratio	0.606	-1.476	7.566	-18.42
pNN50 HRV, %	1.959	-2.972	0.162	-0.246
Catalase, μM/L · h	-0.058	-0.513	-0.001	-0.009
Entropy SPD O1	-1.467	0.833	-9.823	5.581

End of Table 14

1	2	3	4	5
F8-δ SPD, $\mu V^2/Hz$	-2.409	0.546	-0.008	0.002
Cholesterol, mM/L	-0.809	-0.054	-0.894	-0.060
Entropy SPD T5	-1.010	-0.012	-6.113	-0.072
	Constants		18.49	23.50
	Eigenvalues		11.37	3.204
	Canonical R		0.959	0.873
	Wilks' Λ		0.019	0.238
	χ^2		117	42
	Degree freedom		48	23
	p		10 ⁻⁶	0.008
Cumulative proportions			0.780	1

Table 15. Correlations variables-canonical roots, means of roots, and z-score of predicting variables

Variables	Correlations variables-roots		Directly (n = 16)	Undefined (n = 19)	Inverse (n = 9)
	Root 1	Root 2			
Root 1 (78.0 %)			-1.82	-1.50	6.41
Ps3/Ps1 ratio	0.217	-0.098	-0.54 \pm 0.17	-0.16 \pm 0.21	1.12 \pm 0.33
Ps2/Ps1 ratio	0.161	-0.003	-0.34 \pm 0.19	-0.28 \pm 0.21	0.91 \pm 0.42
Catalase	0.055	0.043	-0.46 \pm 0.26	-0.37 \pm 0.21	0.43 \pm 0.23
Calcitonin	0.079	-0.085	-1.05 \pm 0.14	-0.78 \pm 0.13	-0.36 \pm 0.48
Entropy SPD F3	-0.138	0.054	-0.01 \pm 0.13	-0.32 \pm 0.31	-1.46 \pm 0.57
Entropy SPD C3	-0.121	0.052	0.27 \pm 0.15	-0.09 \pm 0.33	-1.27 \pm 0.75
F3-θ SPD_r			0.30 \pm 0.48	0.18 \pm 0.23	-0.73 \pm 0.24
C4-θ SPD_r	-0.082	-0.044	0.17 \pm 0.39	0.40 \pm 0.29	-0.56 \pm 0.30
T4-δ SPD_r	-0.082	0.006	0.35 \pm 0.28	0.32 \pm 0.24	-0.31 \pm 0.24
C4-θ SPD_a	-0.074	-0.026	0.44 \pm 0.44	0.59 \pm 0.35	-0.34 \pm 0.20
T4-δ SPD_a			0.80 \pm 0.51	0.63 \pm 0.35	-0.34 \pm 0.14
T4-θ SPD_a	-0.072	-0.063	0.31 \pm 0.36	0.67 \pm 0.37	-0.28 \pm 0.15
(VLF + LF)/HF			0.26 \pm 0.48	2.36 \pm 0.88	3.07 \pm 1.16
LF/HF ratio	0.082	-0.139	-0.08 \pm 0.31	1.33 \pm 0.65	2.25 \pm 0.98
LFnu PSD	0.087	-0.180	-0.05 \pm 0.32	0.86 \pm 0.28	1.32 \pm 0.36
F8-δ SPD_a	-0.071	0.115	1.32 \pm 0.78	0.27 \pm 0.30	-0.33 \pm 0.08
HF PSD_a	-0.050	0.218	1.02 \pm 0.52	-0.22 \pm 0.29	-0.47 \pm 0.29
pNN₅₀ HRV	-0.031	0.206	0.84 \pm 0.56	-0.41 \pm 0.31	-0.32 \pm 0.33
HF PSD_r	-0.065	0.217	0.38 \pm 0.28	-0.46 \pm 0.21	-0.61 \pm 0.25
Root 2 (22.0 %)			2.07	-1.81	0.15
O1-θ SPD_r	-0.028	-0.321	-0.70 \pm 0.15	0.60 \pm 0.25	-0.28 \pm 0.33
LDLP cholesterol			-0.60 \pm 0.33	0.88 \pm 0.37	-0.13 \pm 0.36
F7-β SPD_a	-0.109	-0.157	0.27 \pm 0.34	1.10 \pm 0.34	-0.41 \pm 0.12
T3-β SPD_a	-0.092	-0.111	0.11 \pm 0.28	0.60 \pm 0.27	-0.41 \pm 0.19
P3-θ SPD_r	-0.101	-0.186	-0.15 \pm 0.23	0.53 \pm 0.21	-0.50 \pm 0.29
Pd2/Pd1 ratio	-0.073	-0.177	-0.19 \pm 0.23	0.42 \pm 0.20	-0.42 \pm 0.33
Entropy SPD O2			-0.43 \pm 0.29	0.47 \pm 0.22	-0.67 \pm 0.45
Entropy SPD T5	-0.044	-0.189	-0.91 \pm 0.43	0.22 \pm 0.21	-0.85 \pm 0.47
Entropy SPD O1	-0.048	-0.192	-0.67 \pm 0.29	0.29 \pm 0.23	-0.65 \pm 0.44
O2-θ SPD_r			-0.50 \pm 0.19	0.65 \pm 0.32	-0.63 \pm 0.22
C-reactive protein			-0.59 \pm 0.32	0.65 \pm 0.31	-0.37 \pm 0.38
Cholesterol total	-0.019	-0.249	-0.26 \pm 0.18	0.58 \pm 0.23	-0.07 \pm 0.20
Non-α/α LP cholesterol			-0.19 \pm 0.49	1.35 \pm 0.50	-0.01 \pm 0.61

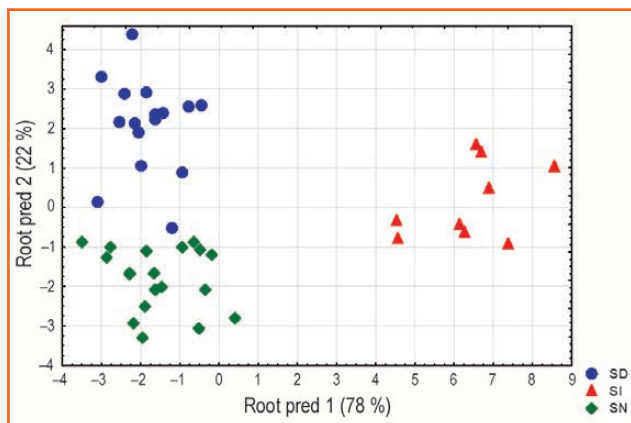


Figure 10. Individual values of discriminant roots of predicting variables for cases of directly (SD), inverse (SI) and undefined (SU) sympathetic/blood pressure diastolic relationships

Table 16. Squared Mahalanobis distances between clusters (above the diagonal) and F-values (df = 24.1) and p-levels (below the diagonal)

Clusters	Directly (n = 16)	Inverse (n = 9)	Undefined (n = 19)
Directly (n = 16)	0	71	15
Inverse (n = 9)	7.53 10⁻⁴	0	67
Undefined (n = 19)	2.41 0.030	7.43 10⁻⁴	0

Table 17. Coefficients and constants of classification functions for variables predicting options of sympathetic/blood pressure diastolic relationships

Clusters	Directly (n = 16)	Inverse (n = 9)	Undefined (n = 19)
Predicting variables currently in the model	p = 0.364	p = 0.204	p = 0.432
Ps3/Ps1 ratio	-522.7	-470.6	-576.6
O1-θ SPD, %	-7.390	-2.132	-5.954
T4-δ SPD, %	0.392	0.090	0.251
F7-β SPD, μV²/Hz	0.737	0.422	0.740
HF PSD, %	12.27	12.42	12.38
Entropy SPD F3	474.1	401.0	499.8
HF PSD, msec²	-0.235	-0.302	-0.271
C4-θ SPD, μV²/Hz	2.228	2.347	2.381
T3-β SPD, μV²/Hz	1.140	1.025	1.156
P3-θ SPD, %	33.79	30.29	35.00
C4-θ SPD, %	-26.28	-23.14	-26.69
LF/HF ratio	-24.71	-22.48	-25.16
LFnu, %	11.67	11.00	11.86
Entropy SPD C3	67.72	76.70	38.61
T4-θ SPD, μV²/Hz	-2.775	-2.661	-2.926
Calcitonin normalized, Z	-26.56	-23.50	-28.55
Pd2/Pd1 ratio	1137	1134	1199
Ps2/Ps1 ratio	1030	1128	1104
pNN₅₀ HRV, %	5.562	7.370	6.569
Catalase, μM/L · h	0.703	0.712	0.739
Entropy SPD O1	78.99	-12.61	54.19
F8-δ SPD, μV²/Hz	0.053	-0.019	0.043
Cholesterol total, mM/L	2.252	-4.994	2.203
Entropy SPD T5	-10.77	-60.96	-12.43
Constants	-1603	-1513	-1687

Table 18. Classification matrix for predicting variables. Rows: observed classifications; columns: predicted classifications

Cluster	Percent correct	Directly 0.364	Inverse 0.204	Undefined 0.432
Directly	93.8	15	0	1
Inverse	100	0	9	0
Undefined	100	0	0	19
Total	97.7	15	9	20

Discussion

Principal findings

The present study revealed a fundamental heterogeneity in the relationship between sympathetic tone and diastolic blood pressure that was previously obscured by population-level analysis. The identification of three distinct clusters — direct (classical), inverse (paradoxical), and undefined (areactive) — represents a paradigm shift in understanding autonomic cardiovascular regulation. The key finding is that the weak overall correlation ($r = 0.25$) between sympathetic tone changes and diastolic BP changes masks three qualitatively different response patterns with strong correlations within each cluster ($r = \pm 0.91$). This phenomenon of “hidden structure” in apparently chaotic data has important implications for both basic physiology and clinical practice. In our opinion, the discussion of the inverse relationships between changes in BP and sympathetic tone (more precisely, sympatho-vagal balance, since the activity of both links of autonomic regulation changes reciprocally) deserves the greatest attention and requires careful mechanistic consideration.

Pathophysiological interpretation of the paradoxical reaction

We propose several non-mutually exclusive explanations.

Baroreceptor reflex resetting hypothesis. In patients with chronically elevated sympathetic tone and/or decreased vagal tone, baroreceptor sensitivity may be altered. The arterial baroreflex normally buffers BP changes through reciprocal modulation of sympathetic and parasympathetic outflow. However, chronic sympathetic hyperactivity can lead to **baroreceptor resetting**, whereby the operating point shifts and the reflex gain decreases. In this context, further increases in sympathetic tone may paradoxically trigger compensatory vasodilatory mechanisms, including: activation of β_2 -adrenergic receptors in skeletal muscle vasculature; release of nitric oxide from endothelium under shear stress; engagement of the cardio-cardiac depressor reflex [26].

Neuro-immune dysregulation hypothesis. The strong inverse correlation between diastolic BP changes and IgM ($r = -0.85$) in the paradoxical cluster suggests involvement of humoral immune mechanisms. IgM antibodies are known to: modulate complement activation and inflammatory cascades; interact with oxidized lipoproteins affecting endothelial function; participate in natural autoimmunity regulating vascular tone [27, 28]. The concurrent decrease in catalase ($r = -0.68$) and SOD ($r = -0.51$) activity indicates compromised antioxidant defense, potentially leading to increased reactive oxygen species (ROS) that can

paradoxically cause vasodilation through: activation of ATP-sensitive potassium channels; stimulation of soluble guanylate cyclase; impairment of norepinephrine release from sympathetic terminals [29].

Central autonomic network reorganization hypothesis.

According to the excellent concept of “central autonomic network (CAN)” [30–32] it include following cortical, subcortical, and medullary structures: the anterior cingulate, insular, orbitofrontal, and ventromedial cortices; the central nucleus of the amygdala (CeA); the paraventricular and related nuclei of the hypothalamus; the periaqueductal gray matter; the nucleus of the solitary tract; the nucleus ambiguus; the ventrolateral medulla; the ventromedial medulla and the medullary tegmental field. The primary output of the CAN is mediated through the preganglionic sympathetic and parasympathetic neurons, which exert control over the heart via the stellate ganglia and the vagal nerve, respectively. The interplay of sympathetic and parasympathetic influences on sinoatrial node pacemaker activity generates the complex variability that characterizes the healthy heart rate rhythm, which is called HRV. A fundamental principle of the neural control of the heart is its hierarchical organization, with cortical structures providing inhibitory control over limbic and brainstem sympathoexcitatory, cardioacceleratory circuits. The prefrontal, cingulate, and insula cortices form an interconnected network with bi-directional communication with the amygdala. The amygdala is under tonic inhibitory control via prefrontal vagal pathways to intercalated cells in the amygdala. The activation of the CeA inhibits the nucleus of the solitary tract (NTS) which in turn inhibits inhibitory caudal ventrolateral medullary (CVLM) inputs to the rostral ventrolateral medullary (RVLM) sympathoexcitatory neurons, and simultaneously inhibits vagal motor neurons in the nucleus ambiguus (NA) and the dorsal vagal motor nucleus (DVN). In addition, the CeA can directly activate the sympathoexcitatory neurons in the RVLM. Indeed, disruption of prefrontal activity leads to disinhibition of sympathoexcitatory circuits, with a resultant increase in heart rate and decrease in vagally-mediated HRV.

The paradoxical response of BP to changes in LFnu was accompanied by a positive correlation with changes in the amplitude of the δ -rhythm ($r = 0.75$) and its SPD in loci F7 ($r = 0.74$), C4 ($r = 0.71$) and P4 ($r = 0.70$), as well as in the SPD of the θ -rhythm in locus F7 ($r = 0.73$) and α -rhythm in locus F8 ($r = 0.70$). The distinctive EEG pattern in the paradoxical cluster — reduced basal levels of SPD of the θ -rhythm in loci F3 and C4 and δ -rhythm in loci F8 and T4, as well as SPD entropy in loci F3 and C3 — suggests altered

functioning of the CAN. Reduced entropy indicates a shift toward more deterministic, less adaptive neural dynamics. This may represent: impaired cortical modulation of subcortical autonomic centers; disrupted interhemispheric balance in cardiovascular control; maladaptive neuroplastic changes in response to chronic disease [20, 31–33].

Receptor desensitization and downstream signaling alterations. The chronically elevated sympathetic tone in the paradoxical cluster may induce α_1 -adrenergic receptor desensitization through: G-protein-coupled receptor kinase (GRK) phosphorylation; β -arrestin-mediated internalization; downregulation of receptor expression. Simultaneously, compensatory upregulation of vasodilatory pathways may occur: enhanced endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity; increased prostacyclin (PGI₂) production; augmented endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) release [35].

Metabolic-vascular uncoupling hypothesis. The accompaniment of paradoxical response of BP to changes in LFnu by inverse correlation with changes in serum catalase ($r = -0.68$) and SOD ($r = -0.51$) activity, uricosuria ($r = -0.61$) and intensity of phagocytosis *E.coli* by neutrophils ($r = -0.72$), as well as by direct correlation with changes in its completeness ($r = 0.54$) suggests systemic metabolic-immune dysregulation. Chronic low-grade inflammation associated with pyelonephritis and cholecystitis may lead to endothelial dysfunction with impaired vasoconstrictor responses; increased production of vasodilatory cytokines; metabolic acidosis affecting vascular smooth muscle contractility [36].

Integration of findings within the tensioregulome concept

The tensioregulome concept, developed by our research group [1–4], posits that BP regulation represents an emergent property of complex interactions among neural, endocrine, immune, and metabolic systems. The present findings strongly support this framework:

- **non-linearity:** the same input (sympathetic activation) produces qualitatively different outputs depending on the system state;
- **multidimensionality:** BP regulation cannot be reduced to a single autonomic parameter but requires consideration of 24+ variables;
- **predictability:** despite complexity, individual response patterns can be predicted with high accuracy using multivariate models;
- **personification:** universal therapeutic approaches may be inappropriate; treatment should be tailored to individual regulatory profiles.

Comparison with existing literature

Our findings align with emerging evidence challenging the simplistic view of sympathetic-BP relationships. Finding: sympathetic overdrive not always associated with hypertension. Relevance: supports heterogeneity concept [7]. Finding: blunted sympathetic-vascular transduction in chronic stress. Relevance: supports desensitization hypothesis [37]. Finding: central autonomic network complexity. Relevance:

supports neural reorganization hypothesis [38]. However, our study is unique in systematically categorizing response patterns; identifying neuro-immuno-metabolic correlates; developing predictive models for clinical application.

Clinical implications

The identification of paradoxical responders has important therapeutic implications:

- **diagnostic:** standard interpretation of HRV parameters may be misleading in this subgroup;
- **prognostic:** elevated sympathetic markers may not indicate hypertension risk in paradoxical responders;
- **therapeutic:** β -blockers may paradoxically increase BP in this subgroup; alternative antihypertensive strategies may be more appropriate; balneotherapy effects require individualized assessment;
- **monitoring:** conventional BP-sympathetic relationships cannot be assumed; individual calibration is necessary.

Study limitations

The present study has several limitations that should be considered when interpreting the results.

Sample size and statistical power. The total sample of 44 patients, while adequate for exploratory analysis, resulted in relatively small subgroups ($n = 9$ for paradoxical cluster). This limits: statistical power for detecting smaller effect sizes; stability of multivariate models (24 predictors for 44 cases approaches overfitting threshold); generalizability of classification algorithms. **Mitigation:** we employed cross-validation and reported adjusted R^2 values. The high classification accuracy (97.7 %) and large Mahalanobis distances suggest robust cluster separation despite sample limitations.

Specificity of patient population. All participants had chronic pyelonephritis and/or cholecystitis in remission. This specific clinical context may limit generalizability to: healthy individuals; patients with other chronic conditions; patients with cardiovascular diseases. **Mitigation:** the underlying pathophysiological mechanisms (baroreceptor resetting, receptor desensitization) are likely universal, though prevalence of response patterns may vary across populations.

Absence of control group. The study lacked a control group receiving no balneotherapy or placebo intervention. Therefore, we cannot definitively attribute changes to balneotherapy versus: natural disease fluctuation; regression to the mean; placebo effects; environmental factors of spa setting. **Mitigation:** the focus of this study was on characterizing individual differences in response patterns rather than proving balneotherapy efficacy.

Short observation period. The 7–10-day observation period captures acute responses but does not address: long-term stability of cluster membership; durability of observed changes; potential delayed effects. **Mitigation:** this represents a first step; longitudinal studies are planned.

Single sympathetic marker. LFnu was used as the primary sympathetic marker, though its interpretation remains debated [39]. LF power reflects both sympathetic and parasympathetic influences, and baroreflex-mediated oscillations. **Mitigation:** we also analyzed LF/HF ratio and other HRV parameters, which showed consistent patterns.

Observational design. The correlational nature of the study precludes causal inference. The observed associations between sympathetic tone and BP may be: causal (sympathetic → BP); reverse causal (BP → sympathetic via baroreflex); confounded by unmeasured variables; bidirectional. **Mitigation:** the predictive models using baseline parameters support temporal precedence, though experimental manipulation would be required for definitive causal claims.

Conclusions

The study demonstrates that the apparent weak correlation between sympathetic tone and diastolic BP at the population level masks three qualitatively distinct response patterns. Direct (classical) response (36 % of patients): increased/decreased sympathetic tone is associated with increased/decreased diastolic BP ($r = +0.91$). Inverse (paradoxical) response (20.5 % of patients): increased/decreased sympathetic tone is associated with decreased/increased diastolic BP ($r = -0.91$). Undefined (areactive) response (43 % of patients): diastolic BP remains stable regardless of sympathetic tone changes ($r = 0.24$). The paradoxical reaction is associated with specific neuro-endocrine-immuno-metabolic profiles. These response patterns can be predicted with high accuracy (97.7 %) using 24 baseline parameters, enabling personalized approaches to cardiovascular assessment. The findings challenge the universality of the classical paradigm of sympathetic BP regulation and provide a scientific basis for personalized approaches to cardiovascular assessment and therapy in balneological practice. The tensioregulome concept offers a theoretical framework for understanding the complex, multi-dimensional nature of blood pressure regulation.

Acknowledgment. We express sincere gratitude to colleagues from clinical sanatorium “Moldova” for help in conducting this investigation.

References

1. Popovych IL, Kozyavkina NV, Vovchyna YV, Voronych-Semchenko NM, Zukow W, Popovych DV. Tensioregulome as an accompaniment of quantitative-qualitative blood pressure clusters. *J Educ Health Sport*. 2022;12(6):418-436. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.06.044.
2. Kozyavkina NV, Popovych IL, Vovchyna YV, Voronych-Semchenko NM, Zukow W, Popovych DV. Evaluation of quantitative-qualitative levels of blood pressure by Tensioregulome. *J Educ Health Sport*. 2022;12(8):1216-1236. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.08.137.
3. Kozyavkina NV, Vovchyna YV, Voronych-Semchenko NM, Zukow W, Popovych IL. Tensioregulome Concept. Quantitative-qualitative Blood Pressure Clusters of Patients at Truskavets' Spa and Their Accompaniments. *Ternopil: Ukrmedknyha*; 2024. 194 p. doi: 10.5281/zenodo.12664757.
4. Kozyavkina NV, Popovych IL, Zukow W. Quantitative-qualitative clusters of blood pressure and their neurogenic (EEG & HRV) accompaniment. *International Neurological Journal (Ukraine)*. 2025;21(5):391-410. doi: 10.22141/2224-0713.21.5.2025.1204.
5. Malpas SS. Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease. *Physiol Rev*. 2010;90:513-557. doi: 10.1152/physrev.00007.2009.
6. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804-1814. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302524.
7. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-990. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.
8. Hirooka Y. Sympathetic activation in hypertension: Importance of the central nervous system. *Am J Hypertens*. 2020;33(10):914-926. doi: 10.1093/ajh/hpaa080.
9. Maciorowska M, Krzeziński P, Wierzbowski R, Gielerak G. Heart rate variability in patients with hypertension: the effect of metabolic syndrome and antihypertensive treatment. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:8563135. doi: 10.1155/2020/8563135.
10. Matusik PS, Matusik PT, Stein PK. Heart rate variability in patients with hypertension and its relationship to target organ damage: A systematic review. *Front Neurosci*. 2023;17:1142818. doi: 10.3389/fnins.2023.1142818.
11. Deng Y, Zeng X, Tang C, Hou X, Zhang Y, Shi L. The effect of exercise training on heart rate variability in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*. 2024;42(13):1272-1287. doi: 10.1080/02640414.2024.2388984.
12. Revathy A, Manivannan S, Gayathri A, et al. Effect of Bhramari Pranayama on Heart Rate Variability (HRV) in Hypertension — A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Indian J Integr Med*. 2025;5(1).
13. Popovych IL, Gozhenko AI, Korda MM, Klishch IM, Popovych DV, Zukow W (eds). *Mineral Waters, Metabolism, Neuro-Endocrine-Immune Complex*. Odesa: Feniks; 2022. 252 p. doi: 10.5281/zenodo.6604298.
14. Goryachkovskiy AM. *Clinical Biochemistry in Laboratory Diagnostics*. 3rd ed. Odesa: Ekologiya; 2005. 616 p. (in Ukrainian).
15. Popovych IL, Kozyavkina NV, Barylyak LG, Vovchyna YV, Voronych-Semchenko NM, et al. Variants of changes in blood pressure during its three consecutive registrations. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(4):365-375. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.04.032.
16. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065. doi: 10.1161/01.cir.93.5.1043.
17. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, et al. Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997;34(6):623-648. doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x.
18. Newberg A, Alavi A, Baime M, Pourdehnad M, Santanna J, d'Aquili E. The measurement of regional cerebral blood flow during the complex cognitive task of meditation: A preliminary SPECT study. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*. 2001;106:113-122. doi: 10.1016/s0925-4927(01)00074-9.
19. Popadynets O, Gozhenko A, Badyuk N, Popovych I, et al. Interpersonal differences caused by adaptogen changes in entropies of EEG, HRV, immunocytogram, and leukocytogram. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020;20(Suppl. 2):982-999. doi: 10.7752/jpes.2020.s2139.
20. Gozhenko A, Korda M, Popadynets O, Popovych I. Entropy, Harmony, Synchronization and their Neuro-endocrine-immune Correlates. Odesa: Feniks; 2021. 232 p. (in Ukrainian).

21. Shannon CE. A mathematical theory of information. *Bell Syst Tech J.* 1948;27(3):379-423. doi: 10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x.
22. Lapovets' LYe, Lutsyk BD. *Laboratory Immunology.* Kyiv; 2004. 173 p. (in Ukrainian).
23. Kul'chyns'kyi AB, Kovbasnyuk MM, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Message 2. Correlations between parameters EEG, HRV and phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016;6(10):377-401. doi: 10.5281/zenodo.163221.
24. Korda MM, Gozhenko AI, Popovych IL, Klishch IM, Bombushkar IS, et al. Neurotropic, Hormonal and Immunotropic Activity of Uric Acid. Monograph. Ternopil': Ukrmedknyha; 2025. 206 p. doi: 10.5281/zenodo.10990426.
25. Klecka WR. *Discriminant analysis, Series: Quantitative Applications in the Social Sciences, vol. 19.* Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1980. doi: 10.4135/9781412983938.
26. Chapple MW, Li Z, Meyrelles SS, Ma X, Bhargava V. Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Ann NY Acad Sci.* 2001;940:1-19. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03662.x.
27. Binder CJ, Hörkkö S, Dewan A, Chang MK, Kieu EP, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med.* 2003;9(6):736-743. doi: 10.1038/nm876.
28. Tsiantoulas D, Gruber S, Binder CJ. B-1 cell immunoglobulin directed against oxidation-specific epitopes. *Front Immunol.* 2012;3:415. doi: 10.3389/fimmu.2012.00415.
29. Münzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei S. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J.* 2010;31(22):2741-2748. doi: 10.1093/eurheartj/ehq396.
30. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(10):988-1001. doi: 10.1016/S0025-6196(12)60805-7.
31. Palma JA, Benarroch EE. Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations. *Neurology.* 2014;83(3):261-271. doi: 10.1212/WNL.0000000000000605.
32. Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders.* 2000;61(3):201-216. doi: 10.1016/S0165-0327(00)00338-4.
33. Chomanskis Ž, Jonkus V, Danielius T, Paulauskas T, Orvydaitė M, et al. Hypotensive effect of electric stimulation of caudal ventrolateral medulla in freely moving rats. *Medicina.* 2023;59(6):1046. doi: 10.3390/medicina59061046.
34. Galdes V, Laranjo S, Nunes C, Rocha I. Central Autonomic Network Regions and Hypertension: Unveiling Sympathetic Activation and Genetic Therapeutic Perspectives. *Biology.* 2023;12:1153. doi: 10.3390/biology12081153.
35. Lohse MJ, Benovic JL, Codina J, Caron MG, Lefkowitz RJ. β -arrestin: a protein that regulates β -adrenergic receptor function. *Science.* 1990;248(4962):1547-1550. doi: 10.1126/science.2163110.
36. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
37. Fonkoue IT, Carter JR. Sympathetic neural reactivity to mental stress in humans: test-retest reproducibility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;309(11):R1380-R1386. doi: 10.1152/ajpregu.00344.2015.
38. Dampney RA. Central neural control of the cardiovascular system: current perspectives. *Adv Physiol Educ.* 2016;40(3):283-296. doi: 10.1152/advan.00027.2016.
39. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a re-analysis of previous studies. *Psychophysiology.* 2013;50(5):477-487. doi: 10.1111/psyp.12027.

Received 20.12.2025

Revised 04.02.2026

Accepted 12.02.2026

Information about authors

Nataliya V. Kozyavkina, PhD in Medicine, Director of the Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Ukraine; Assistant Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Occupational Therapy and Physical Education of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: nataliakozyavkina72@gmail.com; clinic@kozyavkin.com; https://orcid.org/0009-0004-8194-5176

Igor L. Popovych, PhD in Medicine, Senior Research Fellow of the Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Ukraine; e-mail: i.l.popovych@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5664-5591
Walery Zukow, DSc in Medicine, Dr hab, prof. UMK; Teaching Team of Physical Culture Sciences Faculty of Earth Sciences and Spatial Economy Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland; e-mail: w.zukow@wp.pl; https://orcid.org/0000-0002-7675-6117

Dariya V. Popovych, DSc in Medicine, Professor, Chief of the Department of Physical Rehabilitation, Occupational Therapy and Physical Education of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: darakoz@yahoo.com; https://orcid.org/0000-0002-5142-2057

Taras B. Voloshyn, PhD in Medicine, Neurologist of the Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Ukraine; e-mail: voloshyntaras1984@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6800-7239

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.

Information about funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-for-profit sectors.

Authors' contribution. N.V. Kozyavkina — conceptualization, methodology, software, validation, formal analysis, investigation, resources, data curation, original draft preparation, review and editing, project administration, funding acquisition; I.L. Popovych — conceptualization, methodology, software, validation, formal analysis, investigation, data curation, original draft preparation, review & editing, visualization, supervision; W.A. Zukow — software, validation, review and editing, visualization, supervision; D.V. Popovych, T.B. Voloshyn — data curation.

Козьявікіна Н.В.^{1,2}, Попович І.Л.¹, Попович Д.В.², Волошин Т.Б.¹, Жуков В.А.³

¹Міжнародна реабілітаційна клініка Козьявікіна, м. Трускавець, Україна

²Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

³Університет імені Миколи Коперника, м. Торунь, Польща

Три варіанти впливу симпатичного тону на діастолічний артеріальний тиск та їх супутні фактори і предиктори

Резюме. *Актуальність.* У попередньому дослідженні, проведеному відповідно до концепції тензіорегулому, виявлено, що, по-перше, кореляція між змінами систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) під впливом бальнеотерапії має

лише помірну силу, по-друге, кореляції між змінами обох компонентів АТ з одного боку та маркерами варіабельності серцевого ритму (ВСР) як симпатичного, так і вагусного тону — з іншого знаходяться на межі значущості або навіть є незна-

чущими. Було припущено, що спрямованість та вираженість впливу вегетативної нервової системи на АТ визначається супутніми змінами констеляції параметрів нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму і може бути передбачена тією ж або іншою комбінацією. **Мета:** перевірити ці гіпотези. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 44 пацієнти з хронічним пієлонефритом і холециститом у фазі ремісії. Тестування проводилося двічі — при госпіталізації та через 7–10 днів стандартної бальнеотерапії на курорті Трускавець. Об'єктами дослідження були АТ та ВСР, електроенцефалографічні, ендокринні, імунні й метаболічні показники. **Результати.** На першому етапі аналізу інформаційне поле, здавалося б, хаотичних ($r = 0,25$) взаємозв'язків між симпатичним тонусом і діастолічним АТ фрагментовано на три кластери. Перший кластер ($n = 16$; 36,3 %) продемонстрував класичний прямий зв'язок ($r = +0,91$): зміни симпатичного тону (LFnu) від -17 до $+14$ % були пов'язані зі змінами діастолічного АТ від -13 до $+22$ мм рт.ст. Другий кластер ($n = 19$; 43,1 %) показав ареактивність ($r = 0,24$): незважаючи на значні коливання симпатичного тону (від -44 до $+46$ %), діастолічний АТ залишався відносно стабільним (зміни від -4 до $+8$ мм рт.ст.). Третій кластер ($n = 9$; 20,5 %) виявив парадоксальну обернену залежність: зміни симпатичного тону від -19 до $+10$ % були тісно та обернено ($r = -0,91$) пов'язані зі змінами діастолічного АТ від $+17$ до -7 мм рт.ст. Дискримінантний аналіз ідентифікував 24 супутні змінні (Wilks' $\Lambda = 0,025$; $F = 3,48$; $p < 10^{-5}$) та 24 предиктори (Wilks' $\Lambda = 0,019$; $F = 4,70$; $p < 10^{-6}$), які диференціюють ці кластери. Точність класифікації становила 97,7 % (100 % для парадоксального кластера). Парадоксальна реакція АТ на зміни LFnu супроводжувалася такою ж інверсійною кореляцією зі змінами IgM сироватки ($r = -0,85$), інтенсивності фагоцитозу *E.coli* нейтрофілами

($r = -0,72$), активності каталази сироватки ($r = -0,68$) і урикозурії ($r = -0,61$), натомість позитивною кореляцією зі змінами амплітуди δ -ритму ($r = 0,75$) і щільності спектра потужності (ЩСП) в локусах F7 ($r = 0,74$), C4 ($r = 0,71$) і P4 ($r = 0,70$), а також ЩСП θ -ритму в локусі F7 ($r = 0,73$) і α -ритму в локусі F8 ($r = 0,70$). Парадоксальна реакція була передбачена: підвищеним початковим симпатичним тонусом (маркери: LFnu та LF/HF), зниженим вагусним тонусом (маркер: HF); підвищеною реакцією систолічного АТ на оклюзію плечової артерії під час його реестрації (маркери: співвідношення Ps3/Ps1 та Ps2/Ps1); нормальними базальними рівнями каталази й кальцитоніну сироватки; зниженими базальними рівнями ентропії ЩСП у локусах F3 та C3, а також ЩСП θ -ритму в локусах F3 та C4 та δ -ритму в локусах F8 та T4. **Висновки.** Дослідження демонструє, що очевидна слабка кореляція між симпатичним тонусом та діастолічним АТ на рівні популяції маскує три якісно різні моделі реакції, включно з парадоксальною оберненою залежністю у 20,5 % пацієнтів. Ця парадоксальна реакція пов'язана зі специфічними нейроендокринно-імуннометаболічними профілями та може бути передбачена з високою точністю (97,7 %) при використанні початкових параметрів. Результати дослідження ставлять під сумнів універсальність класичної парадигми симпатичної регуляції АТ і забезпечують наукову основу для персоналізованих підходів до оцінки та терапії серцево-судинної системи в бальнеологічній практиці.

Ключові слова: діастолічний артеріальний тиск; симпатичний тонус; варіабельність серцевого ритму; парадоксальна реакція; електроенцефалографія; гормони адаптації; імунітет; метаболіти; нейроімунно-ендокринні взаємодії; персоналізована медицина; бальнеотерапія; курорт Трускавець; тензіорегулом

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна

Оцінка ефективності комплексної терапії порушень мовленнєвого та когнітивного розвитку у дітей в умовах воєнного часу

Резюме. Актуальність. Дослідження присвячене актуальній проблемі порушень мовленнєвого та когнітивного розвитку у дітей, чий стан погіршився внаслідок психотравмального впливу війни. Зростаюча кількість таких випадків потребує розробки нових, ефективних та безпечних терапевтичних підходів. **Мета:** оцінити ефективність і безпечність дієтичної добавки Нейрокідс у складі комплексної терапії порушень мовленнєвого та когнітивного розвитку в дітей у період воєнного часу. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне відкрите порівняльне клінічне дослідження за участю 60 дітей (віком від 2 до 7 років) з порушеннями мовленнєвого або когнітивного розвитку та анамнезом травматичних подій, пов'язаних з війною. Дітей було розподілено на дві групи: основна ($n = 40$), що отримувала Нейрокідс разом зі стандартною комплексною терапією, та група порівняння ($n = 20$), яка отримувала лише стандартну терапію. Стандартна терапія включала заняття з логопедом, психологом та роботу з батьками. Оцінка ефективності проводилась до та після 2-місячного курсу лікування за шкалами АТЕС, PPVT-4, CBCL, а також за шкалою загального клінічного враження — поліпшення (CGI-I). **Результати.** Через 2 місяці терапії в обох групах відзначено позитивну динаміку, проте в основній групі поліпшення були статистично значуще більш вираженими. Загальний бал за АТЕС в основній групі знизився з $68,5 \pm 9,2$ до $45,1 \pm 7,8$ ($p < 0,001$), тоді як у групі порівняння — з $67,9 \pm 8,8$ до $58,3 \pm 7,5$. Показники за PPVT-4 та CBCL також суттєво поліпилися в основній групі. За шкалою CGI-I 70 % дітей основної групи досягли значного клінічного поліпшення проти лише 10 % у групі порівняння. Це свідчить про синергичний ефект Нейрокідс у поєднанні зі стандартною терапією. Протягом дослідження дієтична добавка показала високий профіль безпечності з низькою частотою легких і транзиторних небажаних реакцій, які не потребували її відміни. **Висновки.** Застосування дієтичної добавки Нейрокідс у складі комплексної терапії є ефективним та безпечним методом корекції порушень мовленнєвого та когнітивного розвитку в дітей, які постраждали від наслідків війни. Додавання Нейрокідс значно прискорює та посилює позитивну динаміку розвитку, зменшуючи вираженість поведінкових та емоційних порушень.

Ключові слова: діти; війна; розлади нейророзвитку; когнітивний розвиток; мовленнєвий розвиток; психотравма; дієтична добавка Нейрокідс; комплексна терапія, МР-трактографія

Вступ

Повномасштабна військова агресія російської федерації проти України, що триває з 2022 року, має руйнівний та довготривалий вплив на всі аспекти життя українського суспільства, зокрема на найуразливішу його частину — дітей. Систематичні обстріли, повітряні тривоги,

вимушені переселення, втрата близьких та звичного способу життя створюють безпрецедентний рівень стресу, що негативно позначається на психоемоційному стані та психологічному розвитку дитячого населення України.

Вплив війни на дітей є багатограним і виходить далеко за рамки безпосереднього ризику фізичних ушко-

джен. За даними ЮНІСЕФ, мільйони українських дітей постраждали від жахів, нестабільності та наслідків затяжної війни, «смерть та руйнування стали новою нормою для дітей в Україні» [1]. Ця екстремальна ситуація призводить до значного погіршення психічного здоров'я дітей, що проявляється у підвищеному рівні тривожності, страхів, посттравматичного стресового розладу (ПТСР), депресивних станів, порушень сну та харчової поведінки. Також підраховано, що майже 10 мільйонів людей в Україні, зокрема 1,4 мільйона дітей, ризикують мати в перспективі або вже живуть із психічними розладами через війну [2, 3]. За даними організації Save the Children, війна в Україні негативно впливає на психічне здоров'я дітей, що призводить до розвитку порушень мовлення та неконтрольованих тиків, розладів нічного сну, а також інших проявів психосоціального дистресу майже у половини українських дітей (44 %) [2]. Дослідження, проведені в Україні після початку повномасштабного вторгнення, свідчать про зростання кількості звернень батьків щодо емоційних та поведінкових проблем у дітей, включно з дратівливістю, агресією, апатією, соціальною ізоляцією, замкнутістю, труднощами з концентрацією уваги та страхом перед майбутнім [4, 5].

Особливо гостро постає проблема впливу хронічного стресу на когнітивний та мовленнєвий розвиток. Нейробиологічні дослідження показують, що тривалий вплив травматичних подій може призводити до структурних та функціональних змін у ділянках мозку, які відповідають за пам'ять, увагу, виконавчі функції та обробку мовленнєвої інформації, зокрема у гіпокампі, мигдалині та лобній корі [6–8]. Діти, які перебувають у зоні бойових дій або ставали вимушеними переселенцями, часто мають затримку мовленнєвого розвитку, труднощі з формуванням зв'язного мовлення, зниження словникового запасу, а також проблеми з концентрацією уваги, логічними мисленням та навчанням. Подібні висновки зроблені на основі досліджень дітей, постраждалих від війни в Україні, Сирії, Секторі Гази, Ємені та інших країнах [9, 10]. Ці порушення можуть мати довгострокові наслідки, впливаючи на успішність у школі, соціальну адаптацію та майбутню професійну реалізацію [11].

Діти, які пережили травматичні події під час збройного конфлікту, часто стикаються з нейропсихологічними розладами, обумовленими дією психологічної травми. Значна частка дітей намагається впоратися з втратою стабільності та безпеки, які є вирішальними для нормального розвитку вищих психічних функцій. Дані ЮНІСЕФ показують, що майже половина дітей (44 %) мають ознаки потенційного ПТСР, труднощі з концентрацією уваги (35 %), порушення настрою та поведінки (30 %), відчуття самотності (27 %) та проблеми зі сном (23 %) [12, 13].

Хронічний стрес і травматичні події впливають на нейропластичність мозку, тобто його здатність реорганізовуватися шляхом формування нових нейронних зв'язків [14, 15]. Це обумовлює негативний вплив пережитої психологічної травми на базові механізми об-

робки інформації та формування мовленнєвих функцій. Крім того, порушення когнітивних функцій, як-от увага, пам'ять та мислення, є характерними наслідками травматичного досвіду, що суттєво перешкоджає процесам навчання та адаптації дітей [16, 17].

У світлі зростаючої кількості дітей з порушеннями мовленнєвого та когнітивного розвитку, викликаними війною, постає гостра потреба у розробці та впровадженні інноваційних та адаптованих методів корекції нейропсихологічних розладів. Традиційні підходи, ефективні в умовах мирного часу, можуть бути недостатньо ефективними та потребувати модифікації для роботи з дітьми, що мають травматичний досвід. Важливим є використання «вікна можливостей» (приблизно 3 місяці після дії стресової події) для початку втручання, перш ніж симптоми посттравматичного розладу стануть хронічними [18].

Комплексна терапія має бути спрямована не лише на безпосередню корекцію мовленнєвих та когнітивних порушень, а й на стабілізацію психоемоційного стану дитини, розвиток її емоційної регуляції та соціальної адаптації. Це потребує міждисциплінарного підходу, що об'єднує зусилля неврологів, психіатрів, логопедів, психологів та інших фахівців.

Таким чином, в умовах триваючої російської воєнної агресії проблема комплексного підходу до терапії, реабілітації та підтримки психоемоційного, когнітивного та мовленнєвого розвитку дітей набуває надзвичайної актуальності. Необхідність розробки та впровадження науково обґрунтованих методів комплексної терапії, спрямованих на подолання наслідків війни для дитячого розвитку, є критично важливою для збереження майбутнього покоління України. Одним із перспективних напрямків у терапії стресіндукованих розладів у дітей є використання нейроадаптогенів — речовин природного походження, що допомагають організму адаптуватися до стресу, нормалізуючи фізіологічні процеси та мінімізуючи його негативний вплив на нервову систему [19].

Нейроадаптогени відіграють важливу роль у комплексній корекції стресіндукованих розладів у дітей завдяки їхній здатності впливати на кілька ключових стресактивуючих та стреслімітуючих систем організму.

Стрес, особливо хронічний, активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь (ГГН-вісь), що призводить до підвищеної секреції кортизолу. Надлишок кортизолу може мати нейротоксичну дію, пошкоджуючи нейрони, прискорюючи нейродегенерацію та порушуючи синаптичну пластичність [20, 21]. Нейроадаптогени, як-от рослинні екстракти (наприклад, з родюли рожевої, ашваганди), допомагають модулювати активність ГГН-осі, знижуючи надмірне виділення гормонів стресу. Це сприяє стабілізації психоемоційного стану дитини, зменшенню тривожності та дратівливості, які часто є проявами стресіндукованих розладів [22].

В умовах стресу зростає рівень оксидативного стресу та запалення в мозку, що може призводити до пошкодження нейронів та порушення їх функціонування. Такі нейроадаптогени, як ашваганда, бакопа моньєрі, родюла рожева та імбир, мають антиоксидантні та про-

тизапальні властивості. Вони захищають нейрони від пошкоджень, сприяють їх виживанню та стимулюють нейропластичність, що особливо важливо для дітей, чий мозок перебуває у фазі активного розвитку [23].

Нейроадаптогени можуть впливати на баланс нейротрансмітерів, зокрема, деякі з них сприяють збільшенню рівня серотоніну та дофаміну, які відповідають за настрій, мотивацію та когнітивні функції. Також вони можуть впливати на обмін гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) — основний гальмівний нейротрансмітер, що допомагає знизити гіперактивність та поліпшити якість сну. Дисбаланс цих нейротрансмітерів часто спостерігається при стресіндукованих розладах, якот тривожні стани, депресія та порушення уваги [19].

Через нейропротекторний та модулюючий вплив на нейротрансмітерні системи нейроадаптогени можуть поліпшувати когнітивні функції. Для дітей зі стресіндукованими розладами, які можуть відчувати труднощі у школі та повсякденній діяльності, це також є важливим аспектом корекції [19, 24].

Таким чином, нейроадаптогени є перспективними засобами у комплексній корекції стресіндукованих розладів у дітей, які здатні підтримувати нервову систему на біохімічному рівні, сприяючи її адаптації до несприятливих умов. Їх використання в поєднанні з психологічною та педагогічною корекцією може значно поліпшити результати реабілітації та забезпечити кращий розвиток дітей, що пережили травматичні події.

З метою корекції стресіндукованих розладів у дітей з порушеннями нейророзвитку співробітники нашого відділення широко застосовують дієтичні добавки з групи нейроадаптогенів — Нейрокідс та Седофаст, які мають збалансований склад і містять необхідні вітаміни, мікроелементи й амінокислоти для підтримки нервової системи. Завдяки застосуванню цих препаратів відбувається швидка нормалізація балансу збуджувальних і гальмівних нейромедіаторів, що позитивно впливає на емоційну, поведінкову й когнітивну сферу дитини.

Мета дослідження: оцінити ефективність і безпечність застосування дієтичної добавки Нейрокідс у складі комплексної терапії порушень мовленнєвого та когнітивного розвитку у дітей в період воєнного часу.

Матеріали та методи

На базі відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» проведено проспективне відкрите порівняльне клінічне дослідження госпітальної вибірки. Діти, включені в дослідження, були розподілені на дві групи:

— основна група — 40 дітей, які отримували комплексну терапію з додаванням дієтичної добавки Нейрокідс;

— група порівняння — 20 дітей, які отримували лише стандартну комплексну терапію.

Загальна кількість учасників дослідження становила 60 дітей віком від 2 до 7 років (середній вік 4,25 року) зі встановленими порушеннями мовленнєвого

або когнітивного розвитку, які мали в анамнезі досвід травматичних подій, пов'язаних із повномасштабним вторгненням російської федерації.

Критеріями включення в дослідження були: вік від 2 до 7 років; наявність діагностованих порушень мовленнєвого або когнітивного розвитку; наявність в анамнезі травматичних подій, пов'язаних з воєнними діями; наявність інформованої згоди батьків або законних представників на участь дитини в дослідженні; можливість дотримання батьками дитини протоколу дослідження.

Критерії виключення: вік менше 3 або більше 7 років; тяжкі супутні соматичні захворювання, що можуть впливати на результати дослідження; наявність гострих інфекційних захворювань на момент початку дослідження; індивідуальна непереносимість компонентів дієтичної добавки Нейрокідс в анамнезі; відмова батьків або законних представників від участі в дослідженні на будь-якому етапі.

Оцінка мовленнєвого та когнітивного розвитку проводилася двічі, до початку терапії та після закінчення курсу лікування. Усім дітям було проведено комплексне обстеження, яке включало збір анамнезу, клініко-неврологічне обстеження, оцінку за шкалою Autism Treatment Evaluation Checklist (АТЕС), ілюстрований словниковий тест Пібоді (Peabody Picture Vocabulary Test, PPVT) для оцінки пасивного словникового запасу; оцінку за шкалою поведінки Аченбаха (Child Behavior Checklist, CBCL), електроенцефалографію (ЕЕГ) та відео-ЕЕГ-моніторинг (зокрема, під час нічного сну), МРТ головного мозку та МР-трактографію дугоподібного (мовленнєвого) та гачкоподібного (когнітивного) трактів.

Лікар наприкінці курсу терапії проводив загальну оцінку ефективності за 7-бальною шкалою загально-го клінічного враження — поліпшення (Global Clinical Impression-Improvement, CGI-I), ґрунтуючись на динаміці клінічної картини та результатах об'єктивних обстежень.

Обидві групи (основна та контрольна) отримували стандартизовану комплексну терапію, яка тривала 2 місяці, враховувала попередній психотравматичний досвід дітей і включала:

— індивідуальні заняття з логопедом (2 рази на тиждень), спрямовані на корекцію звуковимови, розвиток фонематичного слуху, формування словникового запасу, граматичної будови та зв'язного мовлення;

— індивідуальні та групові заняття з психологом (2 рази на тиждень), спрямовані на стабілізацію психоемоційного стану, розвиток емоційної регуляції, навичок самопомогі, подолання тривожності та страхів. Застосовувалися ігрова терапія, арттерапія та інші методи травма-фокусованої терапії;

— навчання батьків методикам стимуляції мовлення та когнітивного розвитку в домашніх умовах, надання психологічної підтримки батькам для створення стабільного та безпечного середовища для дитини, а також для допомоги у подоланні їх власного стресу.

Дієтична добавка Нейрокідс призначалася дітям основної групи відповідно до інструкції виробника:

- дітям віком 2–4 роки — по 3 мл 2 рази на день;
- дітям віком 4–6 років — по 4 мл 2 рази на день;
- дітям старше 6 років — по 5 мл 2 рази на день.

Моніторинг комплаєнсу здійснювався шляхом ведення щоденників батьками. Протягом усього періоду прийому дієтичної добавки та стандартної терапії здійснювався моніторинг наявності, частоти та вираженості будь-яких небажаних реакцій (НР). Інформація про НР фіксувалася у реєстраційних картках лікарем та зі слів батьків. Усі НР були класифіковані за типом, ступенем тяжкості та зв'язком з прийомом дієтичної добавки.

Обробка та аналіз даних здійснювалися за допомогою статистичного програмного пакета SPSS. Були використані такі методи статистичного аналізу: середні значення, стандартні відхилення; для кількісних змінних використовувався t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок (для порівняння груп), парний t-критерій або ANOVA з повторними вимірюваннями (для оцінки динаміки в межах групи); для якісних змінних — критерій хі-квадрат (χ^2) для порівняння частот та відсотків.

Результати

До початку дослідження обидві групи були порівнянні за основними демографічними показниками (вік, стать) і тяжкістю порушень мовленнєвого та когнітивного розвитку. Усі 60 дітей мали в анамнезі досвід травматичних подій, пов'язаних із війною, що проявлялося погіршенням психоемоційного стану, а також розвитком або посиленням наявних порушень мовленнєвого та когнітивного розвитку. Статистично значущих відмінностей між групами на початковому етапі не виявлено ($p > 0,05$).

Клініко-неврологічне обстеження та інструментальні методи (ЕЕГ, відео-ЕЕГ-моніторинг) у більшості дітей виявили неспецифічні зміни біоелектричної активності мозку, характерні для стресового впливу та

затримки нейророзвитку, без ознак епілептиформної активності, що потребувала б медикаментозного втручання.

Через 2 місяці терапії було відзначено позитивну динаміку мовленнєвих та когнітивних функцій в обох групах, проте в основній групі, яка отримувала дієтичну добавку Нейрокідс, поліпшення були статистично значущо більш вираженими.

В основній групі спостерігалось значуще зниження загального бала за АТЕС (з $68,5 \pm 9,2$ до $45,1 \pm 7,8$, $p < 0,001$), що свідчить про значне поліпшення у сферах мовлення, комунікації, соціальної адаптації, сенсорно-когнітивної обробки та здоров'я/поведінки. У групі порівняння також спостерігалось зниження бала за АТЕС (з $67,9 \pm 8,8$ до $58,3 \pm 7,5$), але ця динаміка була статистично менш вираженою ($p = 0,038$). Різниця між групами була статистично значущою ($p < 0,001$), демонструючи ефективність дієтичної добавки Нейрокідс у зменшенні вираженості порушень мовлення, комунікативних функцій та поведінки на тлі стресогенних чинників війни.

Оцінка пасивного словникового запасу за даними тесту РРVT-4 показала істотне зростання балів в основній групі (з $71,3 \pm 7,1$ до $81,9 \pm 6,5$, $p < 0,001$). У дітей основної групи на момент завершення курсу лікування відмічалось значне розширення словникового запасу та поліпшення розуміння мовлення. У групі порівняння також було відзначено поліпшення пасивного словникового запасу (з $72,1 \pm 6,8$ до $76,5 \pm 6,2$, $p = 0,041$), проте рівень приросту був значно нижчим.

Загальний бал за шкалою СВCL, що відображає наявність емоційних (тривожність, депресія) та поведінкових (агресія, гіперактивність) порушень, значно знизився в основній групі (з $68,7 \pm 5,5$ до $45,9 \pm 4,8$, $p < 0,001$). У групі порівняння також спостерігалось зниження бала за СВCL (з $69,1 \pm 5,2$ до $59,8 \pm 4,9$, $p = 0,027$), що свідчить про важливу роль комплексної

Таблиця 1. Вихідні показники обстеження (середнє значення \pm стандартне відхилення)

Показник	Основна група (n = 40)	Група порівняння (n = 20)	p-value
Вік (роки)	$5,2 \pm 1,1$	$5,4 \pm 1,0$	0,48
АТЕС (загальний бал)	$62,5 \pm 9,2$	$61,9 \pm 8,8$	0,78
РРVT-4 (загальний бал)	$71,3 \pm 7,1$	$72,1 \pm 6,8$	0,67
СВCL (загальний бал)	$68,7 \pm 5,5$	$69,1 \pm 5,2$	0,81

Таблиця 2. Динаміка мовленнєвих та когнітивних показників після 2 місяців терапії

Показник	Група	До терапії	Після 2 місяців терапії	p-value (у межах групи)	p-value (між групами)
АТЕС (загальний бал)	Основна (n = 40)	$68,5 \pm 9,2$	$45,1 \pm 7,8$	$< 0,001$	$< 0,001$
	Порівняння (n = 20)	$67,9 \pm 8,8$	$58,3 \pm 7,5$	0,038	
РРVT-4 (бали)	Основна (n = 40)	$65,3 \pm 7,1$	$78,9 \pm 6,5$	$< 0,001$	$< 0,01$
	Порівняння (n = 20)	$66,1 \pm 6,8$	$71,5 \pm 6,2$	0,041	
СВCL (загальний бал)	Основна (n = 40)	$58,7 \pm 5,5$	$45,9 \pm 4,8$	$< 0,001$	$< 0,001$
	Порівняння (n = 20)	$59,1 \pm 5,2$	$52,8 \pm 4,9$	0,027	

терапії у нормалізації психоемоційного стану дітей з розладами нейророзвитку в умовах хронічного стресу.

Оцінка ефективності лікування проводилася лікарем за 7-бальною шкалою CGI-I, що відображає ступінь загального клінічного поліпшення та показала значну перевагу основної групи (табл. 3).

Наведені у табл. 3 дані демонструють перевагу комплексної терапії з додаванням дієтичної добавки Нейрокідс у корекції порушень мовленнєвого та когнітивного розвитку у дітей, які постраждали внаслідок воєнних дій. Зокрема, у 70 % (n = 28) дітей основної групи (сума категорій «дуже значне поліпшення» та «значне поліпшення») лікарі констатували істотне клінічне поліпшення. Цей показник значно перевершує результат групи порівняння, у якій лише 10 % дітей (n = 2) досягли значного поліпшення. Така суттєва різниця свідчить про виражений синергійний ефект від додавання Нейрокідс до стандартної терапії, що відображається у прискореному та більш вираженому відновленні функцій. Категорія «дуже значне поліпшення» (1 бал за CGI-I) була відзначена виключно в основній групі (25 %, n = 10), тоді як у групі порівняння жодна дитина не досягла такого поліпшення.

Крім того, аналіз категорій, що відображають відсутність змін або погіршення стану, додатково підкреслює переваги дієтичної добавки Нейрокідс. У групі порівняння більше ніж половина дітей — 55 % (n = 11) не продемонструвала позитивної динаміки. На противагу цьому в основній групі лише 10 % дітей (n = 4) не мали поліпшення на фоні терапії. Такий профіль ефективності дає підстави для подальшого вивчення механізмів дії дієтичної добавки та її інтеграції в протоколи лікування дітей, які пережили психотравматичні події.

Для оцінки ефективності лікування застосовувалась МР-трактографія (рис. 1, 2). Рис. 1А відображає МР-

трактографію мозку дитини 3 років з розладом аутистичного спектра (РАС) до лікування, видно характерні порушення в організації білої речовини. На аксіальному зрізі мозолисте тіло, представлене помаранчево-червоною дугоподібною структурою, виглядає стоншеним і асиметричним, з розривами трансверсальних волокон, що вказує на ослаблену міжпівкульну комунікацію, типову для РАС. Фронтальна ділянка з зеленими та жовтими асоціативними трактами, як-от superior longitudinal fasciculus, містить розірвані V-подібні структури з низькою щільністю, що корелює з труднощами в соціальній взаємодії та мовленні. У потиличних відділах візуалізуються фрагментовані inferior fronto-occipital fasciculus, а синьо-фіолетові коротикоспінальні тракти сформовані нерівномірно, що проявляється затримкою моторних навичок. Дугоподібні тракти (arcuate fasciculus) розірвані (рис. 2) та мають знижену фракційну анізотропію, що є маркером аномальної нейронної конективності при РАС.

Рисунок 1Б демонструє позитивну динаміку після курсу терапії, дані МР-трактографії вказують на поліпшення організації трактів. Мозолисте тіло стало більш цілісним і симетричним, з посиленою щільністю червоних волокон, що вказує на поліпшення інтеграції півкуль. Фронтальна ділянка містить відновлені superior longitudinal fasciculus та arcuate fasciculus з менш вираженими розривами, що сприяє поліпшенню соціальних та мовленнєвих навичок. Потилична ділянка містить відновлені inferior fronto-occipital fasciculus, які візуалізуються чіткіше. Збільшення фракційної анізотропії у дугоподібних та гачкоподібних трактах свідчить про високу нейропластичність дитячого мозку та ефективність терапії, хоча повна нормалізація потребує подальшого лікування.

Протягом усього періоду спостереження дієтична добавка Нейрокідс показала високий профіль безпечності (табл. 4).

Таблиця 3. Оцінка ефективності проведеної терапії у дітей основної групи та групи порівняння за шкалою CGI-I, n (%)

Оцінка за CGI-I	Основна група (n = 40)	Група порівняння (n = 20)
1 (дуже значне поліпшення)	10 (25,0)	0 (0)
2 (значне поліпшення)	18 (45,0)	2 (10,0)
3 (помірне поліпшення)	8 (20,0)	7 (35,0)
4 (без змін)	4 (10,0)	11 (55,0)
5 (мінімальне погіршення)	0 (0)	0 (0)
6 (значне погіршення)	0 (0)	0 (0)
7 (дуже значне погіршення)	0 (0)	0 (0)

Таблиця 4. Частота та характер небажаних реакцій у дітей, включених у дослідження, n (%)

Вид небажаної реакції	Основна група (n = 40)	Група порівняння (n = 20)
Загальна частота НР	2 (5,0)	1 (5,0)
Легка нудота	1 (2,5)	0
Легкі диспептичні явища	1 (2,5)	1 (5,0)
Тяжкі НР	0	0

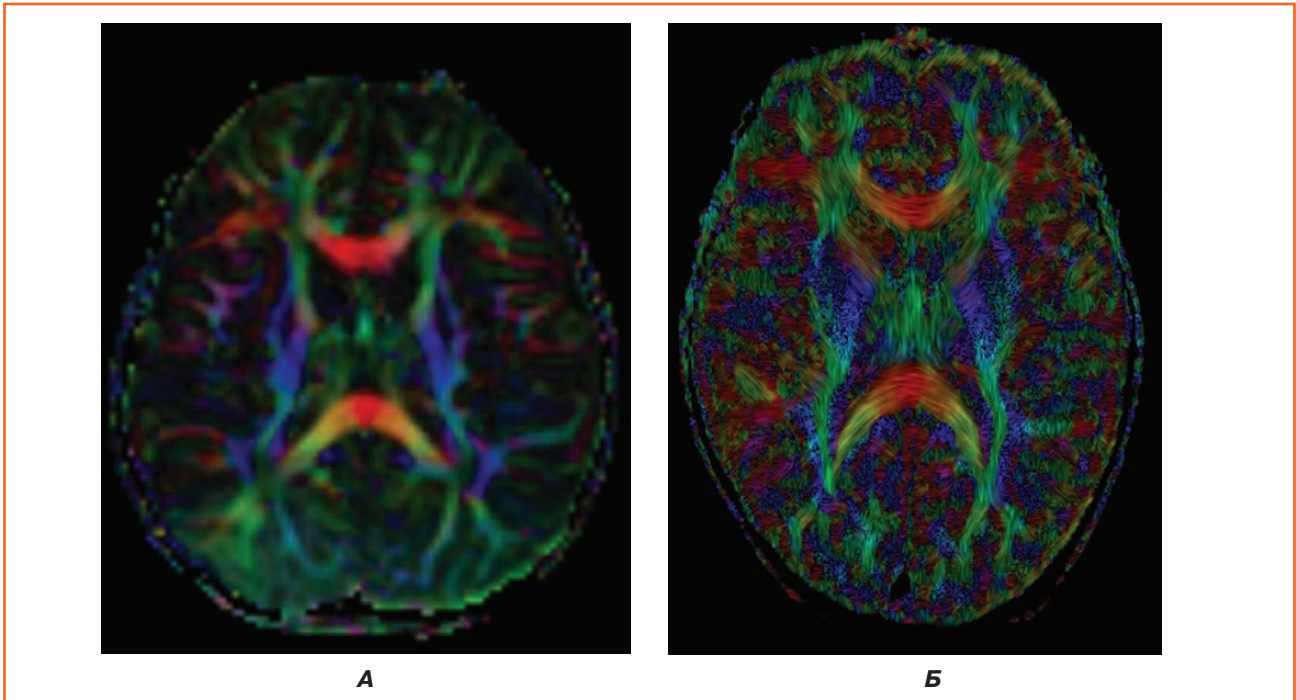


Рисунок 1. МР-трактографія дитини 3 років з РАС до (А) та після (Б) курсу комплексного лікування

Як видно з табл. 4, загальна частота небажаних реакцій була низькою та суттєво не відрізнялася між обома групами (5,0%). В основній групі було зафіксовано по одному випадку легкої нудоти та легких диспептичних явищ (2,5% кожне), які були транзиторними, не потребували відміни препарату та минули самостійно. У групі порівняння було зафіксовано один випадок легких диспептичних явищ (5,0%). Тяжких небажаних реакцій в обох групах зареєстровано не було. Ці дані підтверджують високу безпечність застосування дієтичної добавки Нейрокідс у дітей у досліджуваній віковій групі. Не виявлено жодних додаткових ризиків, пов'язаних з її прийомом, порівняно зі стандартною терапією.

Обговорення

Отримані в нашому дослідженні результати, що демонструють високу ефективність та безпечність дієтичної добавки Нейрокідс у комплексній терапії дітей з порушеннями мовленнєвого та когнітивного розвитку, які постраждали внаслідок воєнних дій, корелюють із сучасними науковими даними щодо ролі нейроадаптогенів у подоланні стресіндукованих розладів. Нейроадаптогени комплексної дії визнані ефективними в модуляції відповіді організму на стрес, захисті нейронів та оптимізації їх функціонування, що підтверджується численними дослідженнями [19, 25]. Їхня здатність нормалізувати діяльність ГГН-осі, зменшувати оксидативний стрес та запальні процеси в центральній нервовій системі робить їх цінним компонентом у стратегіях корекції нейророзвиткових порушень, особливо в умовах дії хронічного стресу [22, 26]. Отримані нами дані демонструють значне поліпшення показників за



Рисунок 2. МР-трактографія дитини з РАС до лікування. Волокна дугоподібного пучка (фіолетовий) розірвані. Гачкоподібний тракт (зелений) стоншений, розволокнений у задній частині

шкалами АТЕС, PPVT-4 та СВСЛ, а також високу оцінку ефективності за CGI-I у дітей з порушеннями когнітивного та мовленнєвого розвитку, що перебувають в умовах хронічного стресу під час війни.

Ефективність Нейрокідс можна пояснити синергічною дією його компонентів, кожен з яких відіграє певну роль у підтримці функцій нервової системи. Зокрема, гінкго білоба є відомим нейроадаптогеном, який поліпшує мозковий кровообіг, збільшує постачання кисню та глюкози до тканин мозку, має антиоксидантні та нейропротекторні властивості [5]. Це безпосередньо впливає на когнітивні функції, увагу та пам'ять, що

були порушені у дітей внаслідок стресу. Риб'ячий жир (2,5 мг), джерело омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК; докозагексаєнової та ейкозапентаєнової), критично важливий для розвитку та функціонування мозку. Омега-3 ПНЖК беруть участь у формуванні нейронних мембран, синаптичній передачі, модулюють запальні процеси та відіграють ключову роль у підтримці нейропластичності, що є основою для поліпшення мовлення та когнітивних процесів [27].

Комплекс вітамінів та мінералів у складі Нейрокідс забезпечує підтримку нормального функціонування нервової системи та всього організму. Вітаміни А (600 МО), С (25 мг), D₃ (50 МО) та мінерали — залізо (5 мг), кальцій (40 мг), калій (10 мг), магній (5 мг) є кофакторами багатьох ферментативних реакцій, необхідних для метаболізму нейронів, синтезу нейротрансмітерів, енергетичного обміну та антиоксидантного захисту. Дефіцит цих мікроелементів може поглиблювати стресіндуковані порушення, особливо у дітей з розладами нейророзвитку [28]. Таким чином, комбінована дія компонентів Нейрокідс сприяє як адаптації до стресу, так і безпосередньому поліпшенню мовленнєвого, когнітивного та психоемоційного розвитку дітей, що є особливо актуальним в умовах тривалих психотравматичних факторів.

Висновки

Актуальність висвітленої у статті проблеми полягає у зростаючій кількості дітей з порушеннями нейророзвитку, чий стан погіршується в умовах хронічного стресу, спричиненого повномасштабним вторгненням. Воєнні дії обумовлюють комплекс надзвичайно потужних психотравматичних факторів, які негативно впливають на мовленнєвий та когнітивний розвиток дітей, погіршуючи наявні розлади та провокуючи появу нових. Ця ситуація потребує розробки та впровадження ефективних, а головне, безпечних методів терапії, які б враховували специфіку воєнного часу та були спрямовані не лише на корекцію існуючих порушень, а й на підвищення адаптаційних можливостей дитячого організму в умовах стресу. Пошук таких підходів є нагальним завданням сучасної нейропедіатрії в Україні.

Проведене дослідження продемонструвало високу ефективність та безпечність застосування дієтичної добавки Нейрокідс у комплексній терапії дітей з порушеннями мовленнєвого та когнітивного розвитку, які постраждали внаслідок воєнних дій. Результати показують, що включення Нейрокідс до стандартної терапії (індивідуальних занять з логопедом та психологом) призвело до статистично значущого поліпшення показників за шкалами АТЕС, РРVT-4 та СВCL проти групи порівняння. Зокрема, було зафіксовано значне зниження вираженості поведінкових та емоційних розладів, а також суттєве розширення пасивного словникового запасу. Оцінка за шкалою CGI-I підтвердила, що 70 % дітей основної групи досягли значного клінічного поліпшення, тоді як у групі порівняння цей показник становив лише 10 %. При цьому високий профіль безпечності, підтверджений відсутністю серйозних не-

бажаних реакцій у дослідженні, додатково обумовлює доцільність використання Нейрокідс у педіатричній практиці.

Зважаючи на отримані результати, подальші перспективи дослідження можуть бути спрямовані на вивчення довгострокових ефектів від застосування нейроадаптогенів при різних нейропсихічних розладах. Заплановано провести більш масштабні рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження для підтвердження ефективності та розширення показань для застосування комбінацій Нейрокідс з іншими нейроадаптогенами та нутрицевтиками, а також розробку індивідуалізованих схем лікування з урахуванням генетичних та епігенетичних факторів. Ці кроки дозволять інтегрувати нейроадаптогени в існуючі стандарти лікування, що забезпечить більш ефективну та якісну допомогу дітям, які постраждали від наслідків війни.

Конфлікт інтересів. Дослідження та підготовка публікації проведені за підтримки української фармацевтичної компанії «Синерджілаб».

Список літератури

1. UNICEF (2024). *Three years of full-scale war in Ukraine*. Retrieved from: <https://www.unicef.org/ukraine/en/documents/three-years-full-scale-war-ukraine>.
2. Save the Children (2024). *Ukraine: Mental health toll of war leaves children with speech defects, twitching, and sleep disorders*. Retrieved from: <https://www.savethechildren.net/news/ukraine-mental-health-toll-war-leaves-children-speech-defects-twitching-and-sleep-disorders>.
3. World Health Organization (2024, March 12). *Reaching patients with severe mental health disorders: WHO hands over 12 vehicles for community health providers in Ukraine*. Retrieved from: <https://www.who.int/europe/news/item/12-03-2024-reaching-patients-with-severe-mental-health-disorders--who-hands-over-12-vehicles-for-community-health-providers-in-ukraine>.
4. Voices of Children (n.d.). *Children's requests for psychological help are becoming more complex: Changes observed by Foundation psychologists in the third year of full-scale war*. Retrieved from: <https://voices.org.ua/en/news/zapiti-ditej-na-psihologichnu-dopomogu-stayut-bilsh-skladnimi-j-kompleksnimi-yaki-zmini-pomichayut-psihologu-fondu-na-tretij-rik-povnomasshtabnoyi-vijni>.
5. Misiura, O.M., Sova, V.A., Anoprienko, O.V., Sudyka, O.S., Merkotan, A.I & Khaitovych, M. (2022). *Emotional state of children of Ukraine who were affected by war factors in the occupied territory*. *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 18, 60-65. 10.32345/2664-4738.3.2022.09.
6. Sherin, J.E., & Nemeroff, C.B. (2011). *Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma*. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(3), 263-278. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/jshein>.
7. Albadawi, E.A. (2025). *Structural and functional changes in the hippocampus induced by environmental exposures*. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 30(1), 5-19. <https://doi.org/10.17712/nsj.2025.1.20240052>.
8. Bremner, J.D. (2006). *Traumatic stress: effects on the brain*. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 445-461. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/jbremner>.

9. Yeter, Ö., Rabagliati, H., & Özge, D. (2022). Threat of war on cognitive development of refugee children. *East European Journal of Psycholinguistics*, 9(2), 144-159.
10. Charlson, F., et al. (2019). New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 394, Iss. 10194, 240-248. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30934-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30934-1).
11. Smith, K.E., Pollak, S.D. (2020). Early life stress and development: potential mechanisms for adverse outcomes. *J Neurodevelopmental Disord*, 12, 34. <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09337-y>.
12. Navrotska, I., & Varina, H. (2024). Neuropsychological problems of Ukrainian children caused by the war. *Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»*, (October 18, 2024; Cambridge, UK), 415-417. <https://doi.org/10.36074/logos-18.10.2024.095>.
13. Olena Zelenska Foundation. (2023). *Children's Well-being Index 2023*. UNICEF. P. 177.
14. Marzola, P., Melzer, T., Pavesi, E., Gil-Mohapel, J., & Brocardo, P.S. (2023). Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration. *Brain sciences*, 13(12), 1610. <https://doi.org/10.3390/brainsci13121610>.
15. Hazer, L., Gredebäck, G. (2023). The effects of war, displacement, and trauma on child development. *Humanit Soc Sci Commun*, 10, 909. <https://doi.org/10.1057/s41599-023-02438-8>.
16. Cruz, D., Lichten, M., Berg, K., & George, P. (2022). Developmental trauma: Conceptual framework, associated risks and comorbidities, and evaluation and treatment. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 800687. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.800687>.
17. McLean, S. (2016). *The effect of trauma on the brain development of children: Evidence-based principles for supporting the recovery of children in care (CFCA Practitioner Resource)*. Melbourne: Child Family Community Australia information exchange, Australian Institute of Family Studies.
18. De Young, A., & Kenardy, J. (2017). Preventative Early Intervention for Children and Adolescents Exposed to Trauma. In: M.A. Landolt, M. Cloitre, & U. Schnyder (Eds.), *Evidence-based treatments for trauma related disorders in children and adolescents* (p. 121-143). Springer International Publishing/Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46138-0_6.
19. Panossian, A., & Wikman, G. (2010). *Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress-Protective Activity*. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 3(1), 188-224. <https://doi.org/10.3390/ph3010188>.
20. Kline, S.A., & Mega, M.S. (2020). Stress-Induced Neurodegeneration: The Potential for Coping as Neuroprotective Therapy. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*, 35, 1533317520960873. <https://doi.org/10.1177/1533317520960873>.
21. Bertollo, A.G., Santos, C.F., Bagatini, M.D., & Ignácio, Z.M. (2025). Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in biological interaction pathway of the depression. *Frontiers in Neuroscience*, 19, 1541075. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1541075>.
22. Tóth-Mészáros, A., Garmaa, G., Hegyi, P., et al. (2023). The effect of adaptogenic plants on stress: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Functional Foods*, 108, 105695. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105695>.
23. Hassan, W., Noreen, H., Rehman, S., Kamal, M.A., & da Rocha, J.B.T. (2022). Association of Oxidative Stress with Neurological Disorders. *Current neuropharmacology*, 20(6), 1046-1072. <https://doi.org/10.2174/1570159X1966621111141246>.
24. Gopukumar, K., Thanawala, S., Somepalli, V., Rao, T.S.S., Thamam, V.B., & Chauhan, S. (2021). Efficacy and Safety of Ashwagandha Root Extract on Cognitive Functions in Healthy, Stressed Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2021, 8254344. <https://doi.org/10.1155/2021/8254344>.
25. Head, K.A., & Kelly, G.S. (2009). Nutrients and botanicals for treatment of stress: adrenal fatigue, neurotransmitter imbalance, anxiety, and restless sleep. *Alternative Medicine Review: a journal of clinical therapeutic*, 14(2), 114-140.
26. Halder, S., Anand, U., Nandy, S., et al. (2021). Herbal drugs and natural bioactive products as potential therapeutics: A review on pro-cognitives and brain boosters perspectives. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 29(8), 879-907. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.07.003>.
27. Cutuli, D. (2017). Functional and Structural Benefits Induced by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids During Aging. *Current Neuropharmacology*, 15(4), 534-542. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160614091311>.
28. Adams, J.B., Audhya, T., McDonough-Means, S., et al. (2011). Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatrics*, 11, 111. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-111>.

Отримано/Received 08.01.2026

Рецензовано/Revised 10.02.2026

Прийнято до друку/Accepted 19.02.2026

Information about authors

Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

Oleksandr Miroshnikov, PhD in Medicine, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Scientific Secretary, Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380 (63) 898-02-24; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Conflicts of interests. The research and preparation of the publication was carried out with the support of the Ukrainian pharmaceutical company SYNLAB.

L.G. Kirilova, O.O. Miroshnikov

Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Evaluation of the effectiveness of comprehensive therapy for speech and cognitive development disorders in children in war conditions

Abstract. Background. The study deals with the pressing issue of speech and cognitive development disorders in children whose condition has deteriorated as a result of the psychotraumatic effects of war. The growing number of such cases requires the development of

new, effective, and safe therapeutic approaches. The purpose was to evaluate the efficacy and safety of the dietary supplement Neurokids as part of comprehensive therapy for speech and cognitive development disorders in children during wartime. **Materials and methods.**

A prospective, open-label, comparative clinical study was conducted involving 60 patients (aged 2 to 7 years) with speech or cognitive development disorders and a history of traumatic events related to war. The children were divided into two groups: the main one ($n = 40$), which received Neurokids along with standard comprehensive therapy, and the comparison group ($n = 20$), which received only standard therapy. Standard therapy included sessions with a speech therapist, psychologist, and work with parents. Efficacy was assessed before and after a 2-month course of treatment using the Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-4), Child Behavior Checklist (CBCL), and Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). **Results.** After 2 months of therapy, positive dynamics was observed in both groups, but the improvements in the main group were statistically more significant. The total ATEC score in the main group decreased from 68.5 ± 9.2 to 45.1 ± 7.8 ($p < 0.001$), while in the comparison group, it decreased from 67.9 ± 8.8 to 58.3 ± 7.5 . PPVT-4 and CBCL

scores also improved significantly in the main group. On the CGI-I scale, 70 % of children in the main group achieved significant clinical improvement versus only 10 % in the comparison group. This indicates a synergistic effect of Neurokids in combination with standard therapy. During the study, the dietary supplement showed a high safety profile with a low incidence of mild and transient adverse reactions that did not require its discontinuation. **Conclusions.** The use of the Neurokids dietary supplement as part of comprehensive therapy is an effective and safe method of correcting speech and cognitive development disorders in children affected by the consequences of war. The addition of Neurokids significantly accelerates and enhances positive developmental dynamics, reducing the severity of behavioral and emotional disorders.

Keywords: children; war; neurodevelopmental disorders; cognitive development; language development; psychological trauma; dietary supplement; Neurokids; comprehensive therapy; MR tractography

УДК 616-022.7:579.834+582.573.21/.711.16/.794.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.22.1.2026.1232>Дьяченко П.А.¹, Андреева О.А.¹, Луценко В.Ю.¹, Стефанишин В.М.²¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» НАМН України,
м. Київ, Україна²Клініка Vivere, м. Київ, Україна

Ефекти застосування фітокомбінації унгернії Віктора, родіоли рожевої та женьшеню у пацієнтів з хворобою Лайма

Резюме. Комплексне лікування хвороби Лайма повинно включати не тільки етіотропну терапію, а й корекцію ускладнень, зокрема нейрозапалення, наслідком якого може бути наявність когнітивних дисфункцій, тривожно-депресивного синдрому, вогнищевих неврологічних ознак. Нами було обстежено 100 пацієнтів з ключовим бореліозом, 50 з них отримували для додаткової терапії фітокомбінацію унгернії Віктора, родіоли рожевої та кореня женьшеню. Було продемонстровано добру переносимість, більш виражене зниження клінічних проявів, тривожно-депресивного синдрому й автоімунних процесів, якими характеризується нейрозапалення при хворобі Лайма.

Ключові слова: хвороба Лайма; нейрозапалення; тривожний синдром; депресія; унгернія Віктора; родіола рожева; женьшень

Вступ

Хвороба Лайма (Лайм-бореліоз) — зоонозна інфекція з трансмісивним механізмом передачі. Збудниками захворювання є декілька видів патогенних для людини мікроорганізмів — борелій: *B. burgdorferi*, *B. garinii* і *B. afzelii*. Природні хазяї борелій — тварини (практично всі ссавці) і птахи. Переносником борелій між тваринами та людиною є іксодові кліщі (*Ixodes scapularis* та *Ixodes pacificus*). Характеризується широким поліморфізмом клінічних проявів ураження різних органів і систем: шкіри, кістково-м'язової, нервової системи, рідше — міокарда та очей [1, 2]. У багатьох регіонах України відзначають щорічне зростання захворюваності на бореліоз [3]. З 2000 року рівень захворюваності підвищився у 35 разів.

Щороку в Україні фіксують півтори тисячі випадків зараження на кліщовий бореліоз — хворобу Лайма. Однак порівняно з даними ВООЗ ця цифра занижена у 5–10 разів, адже люди не звертаються вчасно за допомогою та не діагностують хворобу. Статистика в Україні не відображає реальної картини, а фактичні

цифри можуть бути більшими в десятки разів, оскільки не всі заражені знають про укуси кліща, вчасно не звертаються до лікарів, хворобу не діагностують на ранніх стадіях, що призводить до збільшення кількості пізніх і хронічних форм захворювання [4, 5]. Ураження нервової системи зумовлює вірогідний ризик розвитку когнітивних та психоемоційних порушень [3]. Найчастіші симптоми пов'язані зі шкірою, опорно-руховою системою, центральною та периферичною нервовою системою; рідше уражаються серцевий м'яз і очі. Симптоми можуть виникати при багатостадійному перебігу захворювання [6].

Етіологія порушень психоемоційного стану при хворобі Лайма остаточно не з'ясована. Депресивні симптоми можуть обтяжувати перебіг соматичних захворювань, а також бути наслідком так званого екологічного стресу — сукупного впливу екологічних, психосоціальних і соціально-екологічних факторів, які викликають напруження регуляторних механізмів, порушення рівноваги, зниження стійкості та підвищення хаотичності процесів у фізіологічних системах організму [7–10].

Згідно з даними різних авторів, когнітивні розлади включають погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги, уповільнення процесів мислення та виконавчих функцій, зокрема ефективності оперативної пам'яті [11]. У 86 % пацієнтів із Лайм-бореліозом когнітивні порушення поєднуються з вестибулоатактичним синдромом та пірамідною недостатністю [12].

Лікування кліщового бореліозу досі залишається складною проблемою [13]. Чинний в Україні стандарт медичної допомоги при хворобі Лайма та клінічна настанова, заснована на доказах, описують етіотропну терапію [14, 15]. Водночас патогенетичній терапії неврологічних проявів хвороби Лайма приділяється недостатньо уваги. Одним зі шляхів вирішення цієї проблеми є фітотерапія — лікування за допомогою лікарських рослин. Нашу увагу привернула фітокомбінація (ФК) унгернії Віктора (*Ungernia Victoris*), родіоли рожевої (*Rhodiola rosea*) та кореня женьшеню.

Родіола рожева сприяє зменшенню проявів стресу, дратівливості та депресії, подоланню втоми, діє як антиоксидант та має кардіо- і нейропротекторні ефекти. У роботі Y. Lee, J.C. Jung, S. Jang et al. було показано, що у мікрогліальних клітинах мишей, стимульованих LPS, сирий екстракт *R. rosea* знижував експресію генів iNOS і цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [16]. Екстракт коренів і кореневищ *R. rosea* послаблював нейрозапальну реакцію в клітинах BV-2, стимульованих кортикотропін-вивільняючим гормоном (CRH), які були моделлю стресових умов [17]. Екстракт знижував рівні IL-6, інгібував ядерну транслокацію NF- κ B, фосфорилування та активацію мітоген-активованої протеїнкінази.

Женьшень (*Panax ginseng*) сприяє нормалізації артеріального тиску, поліпшує ефективність роботи серця та мікроциркуляцію, має тонізуючу дію, підтримує імунну систему. Біологічно активні речовини женьшеню сприяють підвищенню фізичної та розумової працездатності, поліпшенню концентрації уваги, зменшенню проявів втоми. До зазначених відомих ефектів женьшеню можна додати лабораторну ефективність у лікуванні нейропатичного болю, індукованого хіміопрепаратами у мишей [18].

Унгернія Віктора — універсальний біорегулятор, який сприяє відновленню після хвороб, травм та хірургічних втручань, синхронізує роботу головного мозку з іншими органами, поліпшує передачу нервових імпульсів. Це унікальна лікарська рослина, що вирізняється високим вмістом природних алкалоїдів. Ці сполуки можуть підтримувати нервову систему, сприяти зменшенню втоми та поліпшенню концентрації уваги. Завдяки своїм властивостям унгернія Віктора включається до фітокомплексів, що використовуються як допоміжна терапія для підтримки нервової системи, поліпшення когнітивних функцій і зміцнення загального стану організму. Вона містить галантамін, який використовується для лікування легкої та помірної деменції, зокрема і при хворобі Альцгеймера [19].

Метою роботи було вивчення впливу фітокомбінації унгернії Віктора, родіоли рожевої та женьшеню у хворих з верифікованим діагнозом Лайм-бореліозу

та ураженням центральної та периферичної нервової системи бореліозної етіології на емоційні розлади. Оцінка проводилась на основі госпітальної шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), оцінки імунного статусу пацієнтів на фоні лікування.

Матеріали та методи

У даному дослідженні взяли участь 100 пацієнтів, у яких був верифікований діагноз Лайм-бореліозу. Пацієнти були поділені на дві групи. 1-ша група — 50 хворих віком від 23 до 74 років, які приймали препарат Вікторин протягом 1 місяця по 1 капсулі 2 рази на добу. 2-га група (контрольна) — 50 хворих віком від 30 до 74 років, які не приймали препарат Вікторин. Усі хворі отримували стандартну антибактеріальну, патогенетичну, дезінтоксикаційну та симптоматичну терапію.

Перебіг хвороби у всіх хворих був середньотяжкий. У 1-й групі жінок було 31, чоловіків — 19. У 2-й групі жінок було 27, чоловіків — 23.

За віком хворі розподілялись таким чином: молодий (18–44 роки) — 42, середній (45–59 років) — 35, літній (60–74 роки) — 23. Вікові коливання у групах були значними, тому що пацієнти були молодого, середнього та літнього віку.

Для лабораторної верифікації діагнозу Лайм-бореліозу проводили серологічне дослідження, яке включало визначення титрів імуноглобулінів класу М (IgM) та G (IgG) методом імуноферментного аналізу та визначення IgM та IgG до специфічних антигенів борелій за допомогою реакції імунного блотингу. У деяких випадках проводилось визначення антитіл (АТ) класу IgG до борелій з ліквору.

За даними нейровізуалізації зміни на МРТ виявлялися у 28 % хворих: у 10,1 % осіб спостерігалися вогнищеві зміни в черепних нервах, у 21,7 % — дрібновогнищеві зміни в білій речовині головного мозку, у 29 % — атрофічні зміни різної локалізації.

Лабораторне (імунологічне) обстеження представлено дослідженням показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, функціональної активності лімфоцитів, визначенням АТ до нейроспецифічних антигенів, напівкількісним визначенням нейротропних автоантитіл. Дослідження проводились відповідно до загальноприйнятих методик на базі ТОВ «Український лікувально-діагностичний центр».

Усі хворі проходили обстеження та лікування у відділенні нейроінфекцій Центру інфекційних уражень нервової системи Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського» Національної академії медичних наук України.

Етіотропна терапія хвороби Лайма у всіх пацієнтів проводилась згідно з чинним стандартом медичної допомоги при хворобі Лайма [14].

Для оцінки емоційних розладів використовували госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS), запропоновану Zigmond та Snaith у 1983 році [20]. Згідно з даними літератури, вона має високу дискримінантну валідність стосовно стану депресії, тривоги й емоційних розладів та широко використовується для скринінгу [21].

Усі пацієнти самостійно заповнювали бланки шкали після попереднього інструктажу. Шкала складається з 14 тверджень, розділених на дві підшкали — тривоги і депресії. Кожному твердженню відповідають 4 варіанти. Результат визначається сумою балів, що відповідають кожній підшкалі. Виділяються три зони: норма (відсутність ознак тривоги та/або депресії), субклінічно виражена тривога та/або депресія, клінічно виражена тривога та/або депресія.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми Statistica. Залежно від завдання дослідження і типу даних застосовувались відповідні статистичні методи, зокрема за критерієм Вілкоксона; порівняння двох залежних і незалежних груп за однією ознакою вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Хворі на Лайм-бореліоз висловлювали скарги на загальну слабкість, підвищену сонливість, немотивовану втомлюваність, поганий настрій, депресію, тривожність, роздратованість, біль у суглобах, біль у м'язах, скутість рухів у руках чи ногах.

Симптоми, пов'язані з ураженням нервової системи, включали запаморочення, головний біль, порушення свідомості, атаксію та судоми, погіршення смаку та нюху, порушення слуху та зору. Більш тяжкі неврологічні ознаки включали порушення свідомості, судоми, нейропатію та енцефалопатію.

Таблиця 1. Клінічні (топічні) діагнози у хворих 1-ї та 2-ї груп (n = 100)

Клінічна форма	К-сть пацієнтів, n
Розсіяний склероз	3
Енцефаліт	7
Менінгоенцефаліт	5
Арахноенцефаліт	7
Розсіяний енцефаломієліт	6
Радикулопатія	31
Енцефалопатія	25
Полінейропатія	16

Таким чином, проаналізувавши клінічний перебіг хвороби у пацієнтів двох груп, ми визначили, що тривалість неврологічних симптомів у 1-й групі була статистично менша, ніж у 2-й групі: загальна слабкість становила $9,65 \pm 1,51$ та $15,70 \pm 1,70$, порушення конвергенції — $7,35 \pm 2,01$ та $15,05 \pm 2,18$, ністагм — $8,65 \pm 1,69$ та $14,76 \pm 2,13$, асиметрія сухожильних рефлексів — $14,55 \pm 2,01$ та $23,25 \pm 2,13$ (табл. 2).

При порівнянні тривалості лікування осіб, які страждали на депресію, у 1-й та 2-й групах виявлені такі показники: 0–7 балів — відсутні вірогідно виражені симптоми; 8–10 балів — субклінічно виражена депресія; 11 та більше — клінічно виражена депресія. Середня тривалість симптомів статистично значуще менша у 1-й групі, ніж у 2-й (табл. 3).

Таблиця 2. Середня тривалість деяких неврологічних симптомів на фоні лікування фітокомбінацією у 1-й групі

Неврологічний симптом	Середня тривалість у днях, $M \pm m$		p
	1-ша група, n = 50	2-га група, n = 50	
Загальна слабкість	$9,65 \pm 1,51$	$15,70 \pm 1,70$	< 0,05
Порушення конвергенції	$7,35 \pm 2,01$	$15,05 \pm 2,18$	< 0,05
Ністагм	$8,65 \pm 1,69$	$14,76 \pm 2,13$	< 0,05
Девіація язика	$5,56 \pm 1,75$	$9,34 \pm 2,23$	> 0,05
Асиметрія сухожильних рефлексів	$14,55 \pm 2,01$	$23,25 \pm 2,13$	< 0,05
Асиметрія черевних рефлексів	$8,10 \pm 2,17$	$10,20 \pm 2,93$	> 0,05
Інтенція чи мозочкові порушення моторики при пальценосовій пробі	$7,70 \pm 1,82$	$10,20 \pm 3,08$	> 0,05
Хитання в позі Ромберга	$10,95 \pm 1,82$	$10,30 \pm 2,81$	> 0,05

Таблиця 3. Порівняльна оцінка тривалості симптомів депресії у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп на фоні лікування фітокомбінацією у 1-й групі (дні)

Інтерпретація HADS, бали	1-ша група, $M \pm m$	2-га група, $M \pm m$	pW
0–7	$2,96 \pm 1,19$	$4,98 \pm 1,63$	< 0,05
8–10	$8,16 \pm 0,37$	$9,28 \pm 0,70$	< 0,05
11 та більше	$0,44 \pm 2,17$	$9,52 \pm 0,67$	< 0,05

Примітка: тут і далі: pW — вірогідність суттєвих відмінностей між показниками в різних групах хворих за критерієм Вілкоксона.

При порівнянні тривалості симптомів тривоги у 1-й та 2-й групах (табл. 4) виявлені такі статистично значущі показники: 0–7 балів — відсутні вірогідно виражені симптоми; 8–10 балів — субклінічно виражена тривога. Субклінічно виражена тривога тривала менше у групі хворих, які отримували Вікторин.

При порівнянні середньої тривалості синдромів (табл. 5) виявлена статистична значущість: вестибулоатактичний, цефалгічний, церебрастенічний синдроми були менш тривалими у 1-й групі, ніж у 2-й.

Показники імунного статусу у пацієнтів з хворобою Лайма на фоні прийому фітокомбінації

Динаміка показників імунного статусу пацієнтів з хворобою Лайма до та після лікування наведена у табл. 6. Визначення статистично вірогідних відмінностей між показниками імунограми пацієнтів з хворобою Лайма основної групи ($n = 50$), отриманими до та після проведення етіопатогенетичної терапії, проводилось з використанням непараметричного критерію Вілкоксона для двох залежних вибірок.

На початку лікування було виявлено низку вірогідних відмінностей між імунографічними показниками пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. В основній групі хворих були зафіксовані значення, що перевищували відповідні значення в контрольній групі для таких показників: імунорегуляторний індекс — перевищення в середньому на 0,68; CD22⁺ (В-лімфоцити) — перевищення в середньому на 7,1 %; IgG — перевищення в середньому на 2,9 г/л; фагоцитарне число — перевищення в середньому на 5. Водночас кількість CD8⁺ (Т-супресори) була меншою, ніж у контрольній групі, в середньому на 5,2 %.

У ході статистичної обробки показників імунограми, що були отримані після закінчення вживання препарату, було виявлено низку змін, які сукупно доводять позитивний характер динаміки показників імунітету хворих на хворобу Лайма.

Після завершення лікування рівень CD3⁺ (Т-лімфоцитів) підвищився в середньому на 4,5 % (з рівня

Me = 65,3; LQ = 57,4; UQ = 72,8 до лікування до рівня Me = 69,8; LQ = 68,6; UQ = 71,5 після лікування). Відмінності були статистично вірогідними (T = 309,5; Z = 1,97; p = 0,0484). Зауважимо, що значення CD3⁺ (Т-лімфоцитів) після лікування перевищували значення, отримані в контрольній групі (Me = 66,1; LQ = 57,4; UQ = 72,9), в середньому на 3,7 %.

Рівень CD4⁺ (Т-хелперів) після завершення етіопатогенетичної терапії підвищився в середньому на 4,5 % (з рівня Me = 43,2; LQ = 34,2; UQ = 48,8 до лікування до рівня Me = 45,8; LQ = 45,1; UQ = 46,4 після лікування). Відмінності були статистично вірогідними (T = 208,00; Z = 1,96, p = 0,0496). Зауважимо, що рівень CD4⁺ (Т-хелперів) після лікування статистично не відрізнявся від отриманого у контрольній групі значення (Me = 42,50; LQ = 35,10; UQ = 48,33 %).

Після завершення лікування препаратом Вікторин серед пацієнтів з хворобою Лайма було зафіксовано незначне зниження рівня CD8⁺ (Т-супресорів) в середньому на 0,5 % (з рівня Me = 29,8; LQ = 27,7; UQ = 31,7 до лікування до значення Me = 29,4; LQ = 28,6; UQ = 29,9 після лікування). Відмінності були статистично вірогідними (T = 161,00; Z = 2,14; p = 0,0327). Відзначимо, що значення CD8⁺ (Т-супресорів) після лікування перевищували значення, отримані в контрольній групі (Me = 24,94; LQ = 20,99; UQ = 31,93), в середньому на 4,5 %.

Проведення терапії препаратом Вікторин забезпечило підвищення імунорегуляторного індексу T_H/T_C (з Me = 1,5; LQ = 1,1; UQ = 1,6 на початку лікування до Me = 1,6; LQ = 1,5; UQ = 1,6 наприкінці) в середньому на 0,1. Зафіксовані відмінності були статистично вірогідними (T = 193,00; Z = 2,75; p = 0,0060). Зауважимо, що значення імунорегуляторного індексу після лікування статистично не відрізнялось від отриманого у контрольній групі (Me = 1,65; LQ = 1,29; UQ = 2,10).

Рівень CD22⁺ (В-лімфоцитів) після завершення терапії підвищився в середньому на 0,8 % (з рівня Me = 37,6; LQ = 24,5; UQ = 43,6 до лікування до рівня Me = 38,4; LQ = 37,5; UQ = 38,9 після лікування).

Таблиця 4. Порівняльна характеристика тривалості проявів тривоги (в днях) у 1-й та 2-й групах на фоні лікування фітокомбінацією у 1-й групі

Інтерпретація HADS, бали	1-ша група, M ± m	2-га група, M ± m	pW
0–7	3,76 ± 1,46	5,28 ± 1,55	< 0,05
8–10	2,95 ± 1,20	9,52 ± 0,67	< 0,05
11 та більше	1,32 ± 3,61	1,54 ± 3,85	> 0,05

Таблиця 5. Середня тривалість синдромів у пацієнтів обох груп, дні

Синдром	Середня тривалість, M ± m		pW
	1-ша група	2-га група	
Вестибулоатактичний	11,76 ± 1,11	15,36 ± 1,92	< 0,05
Цефалгічний	10,76 ± 0,79	11,84 ± 1,05	< 0,05
Церебрастенічний	8,42 ± 1,59	14,12 ± 2,41	< 0,05

Таблиця 6. Динаміка імунологічних показників крові пацієнтів з хворобою Лайма

Показник	До лікування (n = 50), Me (LQ; UQ)	Після лікування (n = 50), Me (LQ; UQ)	p
CD3 ⁺ (Т-лімфоцити), %	65,3 (57,4; 72,8)	69,8 (68,6; 71,5)	T = 309,50 Z = 1,97 p < 0,05 (p = 0,0484)
CD4 ⁺ (Т-хелпери), %	43,2 (34,2; 48,8)	45,8 (45,1; 46,4)	T = 208,00 Z = 1,96 p < 0,05 (p = 0,0496)
CD8 ⁺ (Т-супресори), %	29,8 (27,7; 31,7)	29,4 (28,6; 29,9)	T = 161,00 Z = 2,14 p < 0,05 (p = 0,0327)
Імунорегуляторний індекс T _x /T _c , абс.	1,5 (1,1; 1,6)	1,6 (1,5; 1,6)	T = 193,00 Z = 2,75 p < 0,05 (p = 0,0060)
CD22 ⁺ (В-лімфоцити), %	37,6 (24,5; 43,6)	38,4 (37,5; 38,9)	T = 192,00 Z = 2,01 p < 0,05 (p = 0,0439)
CD16 ⁺ (лімфоцити-кілери), %	19,7 (17,0; 21,9)	20,0 (19,5; 21,0)	T = 186,50 Z = 1,90 p > 0,05 (p = 0,0577)
IgA, абс.	2,0 (1,6; 2,4)	2,0 (1,6; 2,4)	T = 162,00 Z = 1,31 p > 0,05 (p = 0,4126)
IgG, абс.	17,5 (12,5; 19,6)	17,3 (16,4; 18,5)	T = 172,50 Z = 0,97 p > 0,05 (p = 0,3305)
IgM, абс.	1,5 (1,1; 1,9)	1,3 (1,2; 1,5)	T = 89,00 Z = 1,74 p > 0,05 (p = 0,0814)
Реакція бласттрансфор- мації лімфоцитів з фітоге- маглютиніном, %	75,0 (63,5; 85,0)	75,0 (75,0; 76,0)	T = 394,50 Z = 0,21 p > 0,05 (p = 0,8350)
Фагоцитарний індекс, абс.	58,0 (48,5; 77,0)	63,0 (59,0; 68,0)	T = 280,50 Z = 0,82 p > 0,05 (p = 0,40948)
Фагоцитарне число, абс.	12,7 (10,5; 16,5)	10,4 (9,5; 10,7)	T = 39,00 Z = 4,21 p < 0,05 (p = 0,00003)
Циркуючі імунні комп- лекси, абс.	68,0 (61,5; 86,0)	68,0 (62,0; 120,0)	T = 271,30 Z = 0,81 p > 0,05 (p = 0,30480)

Відмінності були статистично вірогідними ($T = 192,00$; $Z = 2,01$; $p = 0,0439$). Значення $CD22^+$ (В-лімфоцитів) після лікування перевищувало значення, отримане в контрольній групі ($Me = 30,5$; $LQ = 23,5$; $UQ = 34,5$), в середньому на 7,9 %.

У процесі лікування було зафіксовано суттєве зменшення значення фагоцитарного числа (з $Me = 12,7$; $LQ = 10,5$; $UQ = 16,5$ на початку лікування до $Me = 10,4$; $LQ = 9,5$; $UQ = 10,7$ наприкінці лікування) в середньому на 2,3. Відмінності були статистично вірогідними ($T = 39,00$; $Z = 4,21$; $p = 0,00003$). Значення фагоцитарного числа після лікування перевищувало значення, отримане в контрольній групі ($Me = 7,80$; $LQ = 5,60$; $UQ = 8,60$), в середньому на 2,6.

Вірогідних змін за іншими показниками імунограми виявлено не було.

Імунологічне дослідження крові у пацієнтів з хворобою Лайма виявило відсутність вірогідних відмінностей серед відносних показників Т-лімфоцитів порівняно з контрольною групою. Після лікування препаратом Вікторин спостерігалась помірна активація проліферативної функції Т-системи, при цьому зафіксовано збільшення значення імуnoreгуляторного індексу — T_x/T_c , що пояснюється ростом Т-хелперного компонента при відносно незмінній кількості Т-супресорів.

Динаміка показників нейроспецифічних аутоантитіл у пацієнтів з хворобою Лайма на фоні лікування фітокомбінацією

У ході проведеного дослідження вивчено динаміку нейроспецифічних білків (НСБ) у пацієнтів з хворобою Лайма (табл. 7).

Проведене лікування забезпечило суттєве зниження рівня основного білка мієліну (ОБМ) (з $Me = 31,70$; $LQ = 26,60$; $UQ = 39,30$ на початку лікування до $Me = 28,50$; $LQ = 25,60$; $UQ = 29,60$ наприкінці лікування) в середньому на 3,2 ум.од. Відмінності були статистично вірогідними ($T = 43,50$; $Z = 4,34$; $p = 0,0000$). Значення ОБМ після лікування перевищувало значення, отримане в контрольній групі ($Me = 24,80$; $LQ = 23,20$; $UQ = 26,00$), в середньому на 3,7 ум.од.

Рівень специфічного білка нервової тканини S100 після завершення терапії знизився в середньому на 0,3 ум.од. (з $Me = 12,50$; $LQ = 11,15$; $UQ = 13,70$ до лікування до $Me = 12,20$; $LQ = 11,30$; $UQ = 12,70$ після лікування). Відмінності були статистично вірогідними ($T = 19,00$; $Z = 4,76$; $p = 0,0000$). Значення S100 після лікування перевищувало значення, отримане в контрольній групі ($Me = 12,05$; $LQ = 12,36$; $UQ = 12,85$), в середньому на 0,15 ум.од.

Після завершення терапії також знизився рівень нейроспецифічної енолази (НСЕ) в середньому на 1,9 ум.од. (з $Me = 28,30$; $LQ = 26,25$; $UQ = 30,95$ до лікування до $Me = 26,40$; $LQ = 24,80$; $UQ = 28,40$ після лікування). Виявлені відмінності є статистично вірогідними ($T = 20,50$; $Z = 3,92$; $p = 0,0001$). Значення НСЕ після лікування перевищувало значення, отримане в контрольній групі ($Me = 22,80$; $LQ = 22,00$; $UQ = 23,10$), в середньому на 3,6 ум.од.

Рівень антитіл до загального людського мозкового антигену (АТ до ЗЛМА) після завершення терапії знизився в середньому на 1,85 ум.од. (з $Me = 32,35$; $LQ = 29,10$; $UQ = 36,10$ до лікування до $Me = 30,50$; $LQ = 29,40$; $UQ = 32,10$ після лікування). Відмінності були статистично вірогідними ($T = 34,50$; $Z = 4,18$; $p = 0,0000$). Значення АТ до ЗЛМА після лікування пе-

Таблиця 7. Динаміка антитіл до нейроспецифічних білків у пацієнтів з хворобою Лайма, які приймали лікування фітокомбінацією

Показник, ум.од.	До лікування (n = 50), Me (LQ; UQ)	Після лікування (n = 50), Me (LQ; UQ)	p
АТ до ОБМ	31,70 (26,60; 39,30)	28,50 (25,60; 29,60)	$T = 43,50$ $Z = 4,34$ $p < 0,05$ ($p = 0,0000$)
АТ до S100	12,50 (11,15; 13,70)	12,20 (11,30; 12,70)	$T = 19,00$ $Z = 4,76$ $p < 0,05$ ($p = 0,0000$)
АТ до НСЕ	28,30 (26,25; 30,95)	26,40 (24,80; 28,40)	$T = 20,50$ $Z = 3,92$ $p < 0,05$ ($p = 0,0001$)
АТ до ЗЛМА	32,35 (29,10; 36,10)	30,50 (29,40; 32,10)	$T = 34,50$ $Z = 4,18$ $p < 0,05$ ($p = 0,0000$)

ревищувало значення, отримане в контрольній групі (Me = 28,60; LQ = 27,90; UQ = 29,90), в середньому на 1,9 ум.од.

Висновки

1. Середня тривалість симптомів у групі пацієнтів, які отримували лікування ФК Ungernia Victoris, Rhodiola rosea та кореня женьшеню, статистично менша, ніж у пацієнтів, які не отримували цей препарат.

2. Субклінічно виражена тривога тривала менше у групі людей, які отримували ФК Ungernia Victoris, Rhodiola rosea та кореня женьшеню.

3. Під час порівняння тривалості синдромів ураження нервової системи при хворобі Лайма виявлено її статистично вірогідне зменшення у пацієнтів, які отримували ФК Ungernia Victoris, Rhodiola rosea та кореня женьшеню.

4. Визначені у пацієнтів з хворобою Лайма на початку лікування високі рівні антитіл S100 та ОБМ свідчать про значне ураження клітин глії та мієлінових структур, що корелює зі ступенем тяжкості функціональних порушень і поліморфізмом нервової симптоматики. Позитивна динаміка цих показників, яка фіксувалась під час проведення лікування ФК Ungernia Victoris, Rhodiola rosea та кореня женьшеню, проявлялась регресом об'єктивних ознак ураження нервової системи, що свідчить про активацію (включення) пов'язаних між собою механізмів саморегуляції імунної та нервової систем.

5. Відзначимо, що поява автоімунних реакцій до певних НСБ, наприклад до НСЕ або S100, дозволяє визначити тип та ступінь ураження нервових клітин, пояснити появу психоневрологічних змін та спрогнозувати їх перспективу. Продемонстрована динаміка показників нейроспецифічних білків (ОБМ, НСЕ та АТЗЛМА) переконливо свідчить про нормалізацію цих показників та ефективність призначеної ФК Ungernia Victoris, Rhodiola rosea та кореня женьшеню.

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

Список літератури

1. Карпов И.А., Соловей Н.В., Анисько Л.А. и др. (2015). Лайм-боррелиоз: вопросы диагностики и рациональной этиотропной терапии. *Клин. инфектол. паразитол.*, 3(14):64-80.
2. Schwenkenbecher P., Pul R., Wurster U. et al. (2017). Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect. Dis.*, 17(1):90. doi: 10.1186/s12879-016-2112-z.
3. Малиш Т.Ю., Трищинська М.А. (2023). Когнітивні розлади та психоемоційні порушення у хворих із різними формами лайм-боррелиозу. *Укр. мед. часопис*, (1 Т 1):77-80. doi: 10.32471/utj.1680-3051.153.237674.
4. Трускавецька І.Я. (2017). Епідеміологічні особливості при укусі іксодових кліщів (Ixodidae). *Молодий вчений*, 9.1 (49.1):171-174.
5. Ілляш Т.І. (2018). Діагностичні проблеми нейроборрелиозу. *Укр. неврол. журн.*, 2:5-10. <https://ukrneuroj.com.ua/article/view/UNZ201825>.

6. Oczo-Grzesik B., Kępa L., Puszczy-Matlińska M. et al. (2017). Estimation of cognitive and affective disorders occurrence in patients with Lyme borreliosis. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 24(1):33-38. doi: 10.5604/12321966.1229002.

7. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed.* Washington: DC, American Psychiatric Association, 1987. 567 p.

8. *Depression and anxiety: an overview of preventive strategies / Ed. R. Jenkins. The prevention of depression and anxiety.* London: HM Stationary Office, 1992. P. 145-157.

9. *Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике.* Киев: Факт, 1999. 272 с.

10. Мосолов С.Н., Калинин В.В. Некоторые закономерности формирования, коморбидность и фармакотерапия тревожно-фобических расстройств. Тревога и обсессии / под ред. А.Б. Смулевича. М., 1998. С. 217-228.

11. Talarowska M., Florkowski A., Galecki P. et al. (2009). Cognitive function and depression. *Psychiatr. Pol.*, XLIII(1):31-40.

12. Баранова Н.С., Спиринов Н.Н., Шипова Е.Г., Степанов И.О. (2010). Поражение нервной системы на отдаленных стадиях Лайм-боррелиоза. *Журн. неврол. психиатр.*, 110(2):90-96.

13. Ключ В.Ю., Дьяченко П.А., Андреева О.Г. (2024). Клініко-діагностичний підхід у лікуванні хвороби Лайма. *Превентивна медицина. Теорія і практика*, 3(7):32-35. <https://preventmed.com.ua/2024/10/28/kliniko-diagnostychnyj-pidhid-u-likuvanni-hvoroby-lajma/>.

14. *Стандарт медичної допомоги. Хвороба Лайма. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 вересня 2024 року № 1623.* <https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmxvYWQ=d3AtY29udGVudC91cGxvYWRzLzIwMjQvMDkvc21kXzE2MjNfaGwucGRm>.

15. *Хвороба Лайма. Клінічна настанова, заснована на доказах. Міністерство охорони здоров'я України.* <https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmxvYWQ=d3AtY29udGVudC91cGxvYWRzLzIwMjQvMDkva25fMjAyNF9obC5wZGY=>.

16. Lee Y., Jung J.C., Jang S., Kim J., Ali Z., Khan I.A. et al. (2013). Anti-inflammatory and neuroprotective effects of constituents isolated from *Rhodiola rosea*. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, 2013:514049.

17. Borgonetti V, Governa P, Biagi M, Dalia P, Corsi L. (2020). *Rhodiola rosea L. modulates inflammatory processes in a CRH-activated BV2 cell model.* *Phytomedicine*, 68:153143.

18. Yeo Ok Kim, Ji A Song, Woong Mo Kim, Myung Ha Yoon. (2020). Antiallodynic Effect of Intrathecal Korean Red Ginseng in Cisplatin-Induced Neuropathic Pain Rats. *Pharmacology*, 105(3-4):173-180. doi: 10.1159/000503259.

19. Heinrich M., Teoh H.L. (2004). Galanthamine from snowdrop — The development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. *J. Ethnopharm.*, 92:147-162. doi: 10.1016/j.jep.2004.02.012.

20. Zigmond A.S. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith. *Acta. Psychiatr. Scand.*, 67(6):361-370.

21. Honarmand K. (2009). Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients / K. Honarmand, A. Feinstein. *Mult. Scler.* 15(12):1518-1524.

Отримано/Received 02.01.2026

Рецензовано/Revised 10.02.2026

Прийнято до друку/Accepted 14.02.2026 ■

Information about authors

P. Dyachenko, Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMSU, Kyiv, Ukraine
O. Andreeva, Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMSU, Kyiv, Ukraine
V. Lutsenko, Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMSU, Kyiv, Ukraine
V. Stefanyshyn, Vivere Clinic, Kyiv, Ukraine; e-mail: vmstefanyshyn@gmail.com

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.

P.A. Dyachenko¹, O.A. Andreeva¹, V.Yu. Lutsenko¹, V.M. Stefanyshyn²

¹State Institution "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Vivere Clinic, Kyiv, Ukraine

Effects of using a phytocombination of Ungernia Victoris, Rhodiola rosea, and ginseng in patients with Lyme disease

Abstract. Comprehensive treatment for Lyme disease should include not only etiotropic therapy, but also correction of complications, namely neuroinflammation, which can result in cognitive dysfunction, anxiety-depressive syndrome, and focal neurological signs. We examined 100 patients with tick-borne borreliosis, 50 of whom received Ungernia Victoris, Rhodiola rosea, and ginseng root

combination as additional therapy. Good tolerability, a more pronounced reduction in clinical manifestations, anxiety-depressive syndrome, and autoimmune processes characteristic of neuroinflammation in Lyme disease were demonstrated.

Keywords: Lyme disease; neuroinflammation; anxiety syndrome; depression; Ungernia Victoris; Rhodiola rosea; ginseng

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



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

ДРУГЕ
ВИДАННЯ

ДРУГЕ ВИДАННЯ, ДОПОВНЕНО
ТА ПЕРЕРОБЛЕНО. **ВЖЕ У ПРОДАЖУ!**

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



AKSİMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSİMED.UA

(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОКОНТРОЛЬ МОЖЕ БУТИ КРИТИЧНО ВАЖЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я