



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**БІРЮК ВАРВАРА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.858-036.13-07-08-048.34

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РАННІХ СТАДІЙ  
ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ В.В. Бірюк

Науковий керівник – **Демченко Аліна Вікторівна**, доктор медичних наук, доцент

## АНОТАЦІЯ

*Бірюк В.В.* Оптимізація діагностики та лікування ранніх стадій хвороби Паркінсона. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2022.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2022.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування ранніх стадій хвороби Паркінсона (ХП) шляхом комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного обстеження і біохімічного дослідження та з використанням у терапії цитиколіну і методу біоадаптивного управління.

Для досягнення поставленої мети до відкритого проспективного контрольованого дослідження було залучено 100 пацієнтів з ХП на I та II стадіях за Хен-Яром, які утворили основу групи (середній вік склав  $66,00 \pm 5,44$  років), та 20 практично здорових осіб групи контролю без ознак екстрапірамідної патології (середній вік –  $64,35 \pm 5,45$  років). Учасникам дослідження проведено загальноклінічне та неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування, нейрофізіологічне дослідження когнітивних викликаних потенціалів (КВП) P300, а також лабораторні дослідження (визначення у плазмі крові рівня  $\alpha$ -синуклеїну, глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази, 3-нітротирозину та мелатоніну).

У пацієнтів на ранніх стадіях ХП встановлено погіршення когнітивних функцій, що підтверджено даними нейропсихологічного тестування ( $p < 0,001$ ) та нейрофізіологічного обстеження ( $p < 0,05$ ). Виявлено достовірне погіршення когнітивних функцій у пацієнтів із II стадією ХП порівняно із I стадією захворювання за показниками шкали МоСА ( $p = 0,016$ ) та КВП P300 – подовженням латентного періоду (ЛП) N2 у відведеннях F3 і F4 та ЛП P300 у відведеннях F3, F4, C3, C4 і P3 ( $p < 0,05$ ).



Виявлено достовірно більшу вираженість психоемоційних розладів у пацієнтів з ХП I та II стадій за бальними оцінками тесту тривожності Zung ( $p < 0,001$ ), шкали апатії Starkstein ( $p = 0,005$ ), бостонського тесту на стресостійкість ( $p < 0,001$ ), шкалою депресії Бека ( $p < 0,001$ ), анкетною оцінки нічного сну ( $p = 0,025$ ). Пацієнти з ХП II стадії мали вищий рівень тривожності, ніж із I стадією захворювання за тестом Zung ( $p = 0,031$ ).

Доведено достовірність  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові в якості маркера ХП (95% довірчий інтервал 0,630 – 0,825; за оптимальним критерієм порогове значення = 70,388 пг/мл, чутливість – 94,03 %, специфічність – 45 %;  $p = 0,002$ ), а його концентрація є, відповідно, вищою, ніж у осіб групи контролю ( $p = 0,001$ ). Плазмова концентрація  $\alpha$ -синуклеїну має достовірну прогностичну цінність у прогресуванні стадій ХП ( $p = 0,014$ ).

Встановлено зниження активності ендогенної антиоксидантної системи глутатіону у пацієнтів з ХП на I та II стадіях, відповідно до показників глутатіонпероксидази в плазмі крові ( $p < 0,001$ ), однак на I стадії захворювання вона є достовірно вищою, ніж на II ( $p = 0,003$ ).

У пацієнтів з когнітивними порушеннями виявлено підвищення концентрації  $\alpha$ -синуклеїну ( $p = 0,009$ ) та зниження антиоксидантної активності глутатіонпероксидази плазми крові ( $p = 0,042$ ), порівняно з аналогічними показниками у хворих зі збереженими когнітивними функціями. У пацієнтів із ХП I та II стадій з тривожністю встановлено статистично достовірне зниження глутатіонтрансферази плазми крові ( $p = 0,002$ ) порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без неї. Рівень мелатоніну плазми крові був нижчим у хворих на ХП з розладами сну порівняно з аналогічним показником пацієнтів з ХП без порушень сну ( $p = 0,017$ ), а останній суттєво відрізнявся від показника у пацієнтів з вираженими порушенням сну ( $p = 0,007$ ).

Обґрунтовано диференційоване призначення цитиколіну та метода біоадаптивного управління з використанням біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ) у комплексній терапії хворих на ХП. Доведено достовірне покращення якості життя ( $p < 0,001$ ), когнітивних функцій за шкалою MoCA ( $p < 0,001$ ) та



нейрофізіологічними показниками ( $p < 0,02$ ), зниження рівню тривожності ( $p = 0,001$ ), апатії ( $p = 0,013$ ), підвищення стресостійкості ( $p = 0,002$ ), покращення нічного сну ( $p < 0,001$ ) та регрес депресивних симптомів ( $p = 0,004$ ) у підгрупі пацієнтів, які приймали нейропротективну терапію у вигляді курсового лікування цитиколіном, наприкінці спостереження. Встановлено достовірне збільшення антиоксидантної активності глутатіонпероксидази у підгрупі з 23 пацієнтів, які приймали цитиколін, у динаміці лікування та порівняно з показниками підгрупи базисної терапії по завершенню курсу додаткової нейропротективної терапії ( $p < 0,001$ ). У підгрупі пацієнтів, які проходили лікування методом біоадаптивного управління, наприкінці спостереження виявлено покращення якості життя ( $p < 0,001$ ), когнітивних функцій за шкалою MoCA ( $p < 0,001$ ), зниження рівня тривожності ( $p < 0,001$ ), апатії ( $p < 0,001$ ), підвищення стресостійкості ( $p < 0,001$ ), покращення нічного сну ( $p < 0,001$ ) та регресія депресивних симптомів ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів із ХП I та II стадій, які проходили курс додаткової нейропротективної терапії цитиколіном та БЗЗ-тренінгів, виявлено покращення якості життя ( $p < 0,001$ ), когнітивних функцій ( $p < 0,001$ ), зниження рівня тривожності ( $p < 0,001$ ), апатії ( $p < 0,001$ ), підвищення стресостійкості ( $p = 0,007$ ), якості нічного сну ( $p < 0,001$ ) та зменшення вираженості депресивних розладів ( $p < 0,001$ ). Встановлено скорочення ЛП КВП N2 та ЛП КВП P300 в усіх досліджуваних відведеннях разом зі зниженням питомої ваги пацієнтів, чії показники перевищували нормативні вікові значення, після лікування. Вищенаведені результати демонструють доцільність призначення цитиколіну та БЗЗ-тренінги для комплексної терапії і реабілітації когнітивних і психоемоційних розладів у пацієнтів із ХП I та II стадій.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Обґрунтовано застосування методу біоадаптивного управління для корекції немоторних проявів у комплексній терапії хворих на ранніх стадіях ХП.

Уточнені особливості ранніх стадій ХП на основі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного та біохімічного дослідження.



Доповнені дані про стан когнітивних функцій у хворих на ХП за даними нейрофізіологічного обстеження – когнітивних викликаних потенціалів Р300.

Поглиблено уявлення та дано комплексну оцінку змінам ендогенної антиоксидантної системи глутатіону (активності глутатіонпероксидази та глутатіонтрансферази у плазмі крові), вмісту  $\alpha$ -синуклеїну, мелатоніну та 3-нітротирозину в плазмі крові хворих на I, II стадіях ХП.

Визначено прогностичне значення  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові у якості можливого маркера прогресування стадії ХП.

Дістало подальшого розвитку вивчення взаємозв'язку між біохімічними та клініко-неврологічними, нейропсихологічними і нейрофізіологічними параметрами у хворих на ранніх стадіях ХП.

Обґрунтовано призначення нейропротективного препарату цитиколіну хворим на ХП з урахуванням впливу на когнітивні функції, психоемоційний стан пацієнтів, нейрофізіологічні показники та стан ендогенної антиоксидантної системи глутатіону у плазмі крові.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та впроваджено спосіб оцінки когнітивних функцій та психоемоційного стану у пацієнтів на I та II стадіях ХП шляхом використання комплексного нейропсихологічного тестування та нейрофізіологічного з використанням КВП Р300. Рекомендовано виявлення  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові у якості маркера ХП та антиоксидантної активності глутатіонпероксидази плазми крові для контролю ефективності нейропротективної терапії, а також застосування цитиколіну та біоадаптивного управління у комплексній терапії і реабілітації когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з ХП на I та II стадіях.

#### **Публікації результатів дослідження.**

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць: 5 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 4 статті – у журналах, які індексуються міжнародною наукометричною базою Web of Science; 1 стаття у зарубіжному журналі та 3 тези у матеріалах Всеукраїнських науково-практичних конференцій з міжнародною участю.



*Ключові слова: хвороба Паркінсона,  $\alpha$ -синуклеїн, оксидативний стрес, неврологічний дефіцит, неврологічні діагностичні методи, немоторні симптоми, когнітивні функції, когнітивний дефіцит, когнітивні розлади, когнітивний викликаний потенціал P300, депресія, біоадаптивне управління, прогноз, реабілітація.*



## SUMMARY

*Biriuk V.V.* Optimization of diagnosis and treatment of the early stages of Parkinson's disease. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a scientific degree of a Doctor of Philosophy: Specialty 222 – “Medicine”. – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2022.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2022.

The thesis is devoted to increasing the effectiveness of diagnosis and treatment of the early stages of Parkinson's disease (PD) through a complex clinical, neurological, neuropsychological, neurophysiological and biochemical studies, and with using citicoline and biofeedback.

To achieve this aim 100 patients in the I – II Hoehn & Yahr PD stages of the base group (mean age –  $66.0 \pm 5.44$  years) and 20 practically healthy individuals without signs of extrapyramidal pathology of the control group (mean age –  $64.35 \pm 5.45$  years) were enrolled. The study participants underwent a general clinical examination, neurological examination, neuropsychological testing, neurophysiological study of cognitive evoked potentials (CEP) P300, as well as laboratory studies (determination of  $\alpha$ -synuclein, glutathione peroxidase, glutathione transferase, 3-nitrotyrosine and melatonin levels in the blood plasma).

In patients in the early stages of PD, deterioration of cognitive functions was established, which is confirmed by the data of neuropsychological testing ( $p < 0.001$ ) and neurophysiological examination ( $p < 0.05$ ). Significant deterioration of cognitive functions was revealed in patients with PD stage II compared to stage I according to the indicators of the MoSA test ( $p = 0.016$ ) and CEP P300: lengthening of the latent period (LP) N2 in leads F3 and F4 and LP P300 in leads F3, F4, C3, C4 and P3 ( $p < 0.05$ ).

It was revealed that psycho-emotional disorders in PD patients at the I – II stages were significantly more pronounced according to the scores of the Zung anxiety test ( $p < 0.001$ ), the Starkstein apathy scale ( $p = 0.005$ ), the Boston test for stress resistance ( $p < 0.001$ ), the Beck depression scale ( $p < 0.001$ ), night sleep assessment questionnaire ( $p =$



0.025). Patients in the II stage of PD had a significantly higher level of anxiety than those with the I stage of the disease according to the Zung test ( $p = 0.031$ ).

The reliability of blood plasma  $\alpha$ -synuclein as a marker of 3B has been proven (95% confidence interval 0.630 – 0.825; according to the optimal criterion, the threshold value = 70.388 pg/ml, sensitivity – 94.03%, specificity – 45%;  $p = 0.002$ ), and its concentration is, accordingly, significantly higher than in the control group ( $p = 0.001$ ). The plasma concentration of  $\alpha$ -synuclein has a significant prognostic value in the progression of PD stages ( $p = 0.014$ ).

A significant decrease in the activity of the endogenous antioxidant glutathione system was established in patients at the I-II stages of PD, in accordance with the glutathione peroxidase indicators in the blood plasma ( $p < 0.001$ ), however, it is significantly higher at the I stage of the disease than at the II stage ( $p = 0.003$ ).

In patients with cognitive impairment, a significant increase in the concentration of  $\alpha$ -synuclein ( $p = 0.009$ ) and a decrease in the antioxidant activity of blood plasma glutathione peroxidase ( $p = 0.042$ ) were found, compared to similar indicators in patients with preserved cognitive functions. In patients in the I – II stages of PD with anxiety, a statistically significant decrease in blood plasma glutathione peroxidase ( $p = 0.002$ ) compared to a similar indicator in patients without it. The level of plasma melatonin was significantly higher in PD patients without sleep disorders compared to the same indicator in patients with sleep disorders ( $p = 0.017$ ), and was also significantly different from the indicator in patients with severe sleep disorders ( $p = 0.007$ ).

The differentiated appointment in the complex therapy of citicoline and the method of biofeedback is substantiated. A significant improvement of life quality ( $p < 0.001$ ), cognitive functions according to the MoSA test ( $p < 0.001$ ) and neurophysiological indicators ( $p < 0.02$ ), a decrease in the level of anxiety ( $p = 0.001$ ), apathy ( $p = 0.013$ ), an increase in stress resistance ( $p = 0.002$ ), improvement night sleep ( $p < 0.001$ ) and regression of depressive symptoms ( $p = 0.004$ ) in the subgroup of patients who received neuroprotective therapy in the form of course treatment with citicoline were found at the end of the observation. A significant increase in the antioxidant activity of glutathione peroxidase was established in the subgroup of 23 patients, who were taking citicoline, in





the dynamics of treatment and compared to the indicators of the basic therapy subgroup after the completion of the additional course of neuroprotective therapy ( $p < 0.001$ ). In the subgroup of patients who were treated with the method of biofeedback, at the end of the observation, a significant improvement of life quality ( $p < 0.001$ ), cognitive functions according to the MoSA test ( $p < 0.001$ ), a decrease in the level of anxiety ( $p < 0.001$ ), apathy ( $p < 0.001$ ), an increase in stress resistance ( $p < 0.001$ ), improvement of night sleep ( $p < 0.001$ ) and regression of depressive symptoms ( $p < 0.001$ ) were found. In patients with I-II stages of PD who underwent a course of additional neuroprotective therapy with citicoline and biofeedback training, a significant improvement of life quality ( $p < 0.001$ ), cognitive functions ( $p < 0.001$ ), a decrease in the level of anxiety ( $p < 0.001$ ), apathy ( $p < 0.001$ ), an increase in stress resistance ( $p = 0.007$ ), quality of night sleep ( $p < 0.001$ ) and decrease in severity of depressive disorders ( $p < 0.001$ ) were found. A significant decrease of LP CEP N2 and LP CEP P300 was established in all studied leads, along with a decrease in the specific gravity of patients whose indicators exceeded the normative age values during treatment. The above results allow recommending the additional appointment of citicoline and biofeedback training for the complex therapy and rehabilitation of cognitive and psycho-emotional disorders in patients in the I-II stages of PD.

**The scientific novelty of the obtained results.** For the first time, the application of the biofeedback for the correction of non-motor manifestations in the complex therapy of patients in the early stages of PD has been substantiated.

Specific features of the early stages of PD based on a comprehensive clinical-neurological, neuropsychological, neurophysiological and biochemical study were clarified.

The data on the state of cognitive functions in patients with PD according to neurophysiological examination results – CVP P300 – were supplemented.

A comprehensive assessment of the changes in the endogenous glutathione antioxidant system (glutathione peroxidase and glutathione transferase activity in the blood plasma), the content of  $\alpha$ -synuclein, melatonin and 3-nitrotyrosine in the blood

plasma of patients with I, II stages of PD was deepened and a comprehensive assessment was given.

The prognostic value of  $\alpha$ -synuclein in the blood plasma as a possible marker of the progression of the PD stage was determined.

The study of the relationship between biochemical and clinical-neurological, neuropsychological and neurophysiological parameters in patients in the early stages of PD has been further developed.

The appointment of the neuroprotective drug citicoline to patients with PD is substantiated, taking into account the effect on cognitive functions, the psycho-emotional state of patients, neurophysiological indicators and the state of the endogenous antioxidant system of glutathione in the blood plasma.

**The practical significance of the obtained results.** A method of assessing cognitive functions and psycho-emotional state in patients in the I-II stages of PD was developed and implemented by using complex neuropsychological testing and neurophysiological research in the form of an instrumental assessment of the state of working memory using the CEP P300. The use of citicoline and biofeedback in the complex therapy and rehabilitation of cognitive and psycho-emotional disorders in patients with PD I – II stages is recommended, as well as the detection of  $\alpha$ -synuclein in blood plasma as a marker of PD and the antioxidant activity of glutathione peroxidase in blood plasma to monitor the effectiveness of neuroprotective therapy.

#### **Publications of research results.**

9 scientific works based on research results were published: 5 articles – in a specialized scientific publications of Ukraine, including 4 articles in journals indexed by the international scientometric database Web of Science; 1 article – in a foreign journal and 3 theses – in materials of All-Ukrainian scientific and practical conferences with international participation.

*Key words: Parkinson's disease,  $\alpha$ -synuclein, oxidative stress, neurological deficit, neurological diagnostic methods, non-motor symptoms, cognitive functions, cognitive deficit, cognitive disorders, cognitive evoked potential P300 depression, biofeedback, prognosis, rehabilitation.*



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Demchenko, A. V., & Biriuk, V. V. (2020, September 28). A modern view on potential biomarkers of Parkinson's disease (review). *Pathologia*, 0(2), 241-247. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212810>
2. Демченко, А. В., Бірюк, В. В., Абрамов, А. В. (2021). Активність маркерів оксидативного та нітрозативного стресів у плазмі крові пацієнтів із хворобою Паркінсона на ранніх стадіях. *Патологія*, 18(2), 183–188. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.233431>
3. Бірюк, В.В. (2020). Біоадаптивне управління в корекції когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з ранніми стадіями хвороби Паркінсона. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(157), 89 – 93. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-89-93>
4. Демченко, А. В., Бірюк В.В. (2020). Особливості психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона. *Запорозький медичинський журнал*, 22, 2 (119), 250 – 255. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200630>
5. Demchenko, A. V., Biriuk, V.V. (2021). Impact of neuroprotective therapy on cognition and oxidative stress in the early stages of Parkinson's disease. *Патологія*, 18, (3), 352 – 355. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.247142>
6. Demchenko, A. V., Gorbachova S.V., Biriuk, V.V. (2020). Clinical and diagnostical values of plasma  $\alpha$ -synuclein and melatonin levels in early stages of Parkinson's disease. *Biological Markers and Guided Therapy*, 7(1), 51 – 60. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2020.91020>
7. Бірюк, В. В. (2019, Травень 13 – 17). Особливості когнітивного викликаного потенціалу P300 на ранніх стадіях хвороби Паркінсона. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя: ЗДМУ*, 35.
8. Demchenko A.V., Biriuk, V.V. (2019). Does  $\alpha$ -synuclein level in biological fluids correlate with severity of cognitive impairment in patients with Parkinson's



disease? (review). *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal)*, 3 (1), 116 – 117 (Czech Republic).

<https://10.29256/v.03.01.2019.escbm81>

9. Бірюк, В.В. (2021, Квітень 15 – 16). Ефективність біофідбек-тренінгів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя: ЗДМУ, 51.*



## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів та скорочень	15
Вступ	16
Розділ 1 Сучасні уявлення про особливості діагностики та лікування I та II стадій хвороби Паркінсона за Хен-Яром	23
1.1 Актуальні дані про соціально-економічний вплив, особливості етіології, патогенезу та перебігу хвороби Паркінсона	23
1.2 Роль $\alpha$ -синуклеїну, оксидативного і нітрозативного стресів та мелатоніну у патогенезі хвороби Паркінсона	34
1.3 Діагностика когнітивних розладів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона: можливості інструментальних нейрофізіологічних методів	38
1.4 Сучасні підходи до корекції немоторних порушень хвороби Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром медикаментозними та немедикаментозними методами	42
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	48
2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів	48
2.2 Методи дослідження	56
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	59
Розділ 3 Нейропсихологічні та нейрофізіологічні особливості у пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром	60
3.1 Нейропсихологічні характеристики пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром	60
3.2 Дослідження когнітивних викликаних потенціалів P300 у пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром	67
Розділ 4 Визначення біомаркерів у пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром	73
4.1 Особливості вмісту $\alpha$ -синуклеїну, мелатоніну, маркерів	



оксидативного та нітрозативного стресу у пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром	73
4.2 Прогностичне значення біохімічних показників у пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром	83
Розділ 5 Оцінка ефективності використання цитиколіну та методу біоадаптивного управління у комплексній терапії хвороби Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром	90
5.1 Вплив терапії цитиколіну на нейропсихологічні, нейрофізіологічні та біохімічні показники пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром	90
5.2 Вплив методу біоадаптивного управління на нейропсихологічні та нейрофізіологічні показники пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром	99
5.3 Оцінка впливу комбінованої терапії цитиколіном і методом біоадаптивного управління на нейропсихологічні та нейрофізіологічні показники пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром	105
Розділ 6 Аналіз та узагальнення отриманих результатів	112
Висновки	128
Практичні рекомендації	131
Список використаних джерел	132
Додаток А Акти впровадження	161
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації	168
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	170
Додаток Г Дизайн дослідження (в таблицях)	171



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА СКОРОЧЕНЬ

3-НТ – 3-нітротирозин

UPDRS – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale

БЗЗ – біологічний зворотній зв’язок

ГПО – глутатіонпероксидаза

ГТ – глутатіонтрансфераза

КВП – когнітивні викликані потенціали

КР – когнітивні розлади

ЛП – латентний період

МОЗ – Міністерство охорони здоров’я

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

ХП – хвороба Паркінсона

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Хвороба Паркінсона (ХП) є однією з найбільш тяжких нейродегенеративних патологій нервової системи, темп захворюваності на яку є однією з найшвидших у світі [1]. За статистичними даними, ХП охопила вже більше 6 млн. осіб і вже до 2050 року кількість пацієнтів може зрости до 12 млн. [1]. Згідно з інформацією Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України зареєстровано понад 23000 пацієнтів з ХП, а щорічно цей діагноз встановлюють близько 2500 мешканцям країни [2]. Найбільшим фактором ризику виникнення ХП і досі вважають вік, враховуючи середню медіану у 60 років [3, 4], хоча й обговорюється вплив генетичних факторів, факторів навколишнього середовища та стилю життя [5]. Вираженість та швидкість прогресування клінічних проявів, проблеми у ранній та своєчасній діагностиці ХП призводять до того, що ХП є одним з найбільш інвалідизуючих захворювань нервової системи [6].

Медико-соціальна актуальність проблеми виникнення ХП та її прогресування обумовлена порушенням якості життя хворого вже на ранніх стадіях захворювання [7]. Досягнення практичної медицини і науки дозволяють загальмувати невпинне прогресування ХП, але питання етіопатогенетичного підходу до лікування цього захворювання й досі залишаються невирішеними. Етіологія ХП є поліморфною та активно вивчається понині [8]. Але патофізіологічні процеси, що мають місце при різних стадіях захворювання, є не меншим інтересом для дослідників. Зокрема, відомо, що процес дегенерації нейронів при ХП ініціюється формуванням неправильної конструкції білку  $\alpha$ -синуклеїну, що накопичується та агрегує токсичні компоненти. У наукових дослідженнях останніх років певну увагу приділяють біомаркерам оксидативного стресу, зокрема компонентам глутатіонової ланки, що можуть виявлятися при ХП [8]. Визначення певного пулу біомаркерів ХП сприятиме оптимізації терапії ХП вже на ранніх стадіях захворювання, тому досліджування біомаркерів саме для ранньої діагностики ХП є актуальним та має суттєвий клінічний інтерес [10].





Упродовж останніх років науковцями щільно досліджується не тільки вплив біологічно активних речовин на особливості патофізіології захворювань. Великим інтересом є вивчення взаємозв'язку між розвитком патологічного нейродегенеративного процесу та клінічними проявами моторних розладів і немоторних симптомів ХП. Відомо, що психоемоційні [11] та когнітивні [12] порушення можуть бути ранніми та одними із провідних симптомів ХП ще до початку розвитку моторних симптомів. Тому актуальною є рання діагностика та своєчасна корекція цих порушень з використанням не тільки фармакотерапії, а й немедикаментозних методів на основі біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ) [13]. Але даних щодо використання БЗЗ-тренінгів у комплексній терапії хворих на ранніх стадіях ХП не знайдено. Таким чином, на сьогодні діагностика ранніх стадій ХП потребує комплексного підходу з використанням та аналізом даних клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного, лабораторного методів обстеження з подальшим обґрунтуванням комплексного лікування моторних і немоторних проявів захворювання.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана згідно із планом науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету МОЗ України (номер державної реєстрації 0119U100453) і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти на тему: «Оптимізація діагностики та лікувальної тактики у пацієнтів з хворобою Паркінсона». У межах зазначеної теми дисертанткою особисто проведено набір, комплексне клінічне, нейрофізіологічне обстеження, лабораторне дослідження (частково), динамічне спостереження та лікування пацієнтів на ранніх стадіях ХП, а також самостійно виконано статистичний аналіз та інтерпретацію отриманих даних.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики та лікування ранніх стадій хвороби Паркінсона шляхом комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного і біохімічного дослідження та з використанням у терапії цитиколіну і методу біоадаптивного управління.



### **Завдання дослідження.**

1. Вивчити клініко-неврологічні прояви ранніх стадій хвороби Паркінсона та оцінити стан когнітивних функцій за результатами нейропсихологічного тестування і дослідження показників когнітивних викликаних потенціалів (КВП) P300 у пацієнтів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона.

2. Виявити особливості психоемоційних симптомів у пацієнтів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона.

3. Дослідити вміст  $\alpha$ -синуклеїну, мелатоніну в плазмі крові, активність біомаркерів оксидативного (активності глутатіонпероксидази і глутатіонтрансферази) і нітрозативного (3-нітротирозин) стресу у плазмі крові пацієнтів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона та їхню прогностичну значимість.

4. Зіставити клініко-неврологічні, нейропсихологічні, нейрофізіологічні та біохімічні показники у пацієнтів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона.

5. Обґрунтувати використання цитиколіну та біоадаптивного управління у комплексній терапії пацієнтів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона.

**Об'єкт дослідження:** хвороба Паркінсона (ранні – I, II стадії за Хен-Яром).

**Предмет дослідження:** клініко-неврологічні, нейропсихологічні, нейрофізіологічні, біохімічні характеристики, вплив цитиколіну та методу біоадаптивного управління у комплексній терапії хворих на I, II стадіях ХП за Хен-Яром.

**Методи дослідження:** клініко-неврологічне та нейропсихологічне дослідження (уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона Міжнародної спільноти розладів руху (MDS UPDRS); опитувальник для визначення якості життя пацієнтів із ХП (PDQ-39), Монреальський тест когнітивної оцінки (MoCA); шкала апатії (G. Starkstein et al., 1990), тест Занга для самооцінки тривожних розладів, шкала депресії Бека (Beck A., 1961), анкета оцінки нічного сну; Бостонський тест на стресостійкість (Lyle H. Miller & Alma Dell Smith, 1989); лабораторні –  $\alpha$ -синуклеїн, мелатонін, 3-нітротирозин, глутатіонпероксидаза та глутатіонтрансфераза у плазмі крові; нейрофізіологічне дослідження – когнітивні викликані потенціали P-300.

**Дизайн дослідження:** аналітичне, порівняльне проспективне дослідження.

### **Наукова новизна.**

Обґрунтовано застосування методу біоадаптивного управління для корекції немоторних проявів у комплексній терапії хворих на ранніх стадіях ХП.

Уточнено особливості ранніх стадій ХП на основі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного та біохімічного дослідження.

Доповнено дані про стан когнітивних функцій у хворих на ХП за даними нейрофізіологічного обстеження – когнітивних викликаних потенціалів Р300.

Поглиблено уявлення та дано комплексну оцінку змінам ендогенної антиоксидантної системи глутатіону (активності глутатіонпероксидази та глутатіонтрансферази у плазмі крові), вмісту  $\alpha$ -синуклеїну, мелатоніну та 3-нітротирозину в плазмі крові хворих на I, II стадіях ХП.

Визначено прогностичне значення  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові в якості можливого маркера прогресування стадії ХП.

Дістало подальшого розвитку вивчення взаємозв'язку між біохімічними та клініко-неврологічними, нейропсихологічними і нейрофізіологічними параметрами у хворих на ранніх стадіях ХП.

Обґрунтовано призначення нейропротективного препарату цитиколіну хворим на ХП з урахуванням впливу на когнітивні функції, психоемоційний стан пацієнтів, нейрофізіологічні показники та стан ендогенної антиоксидантної системи глутатіону у плазмі крові.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Запропоновано комплекс клініко-лабораторно-інструментальних заходів, які дозволять покращити ранню діагностику ХП та своєчасно проводити раціональну лікувальну тактику. Розроблено та впроваджено у клінічну практику клініко-лабораторні та нейрофізіологічні критерії для діагностики ранніх стадій ХП: визначено необхідність скринінгу вмісту  $\alpha$ -синуклеїну, параметрів оксидативного статусу у визначенні активності ГПО у хворих на I, II стадії ХП та обґрунтовано



доцільність використання в клінічній практиці нейрофізіологічного обстеження (КВП) для об'єктивізації когнітивних розладів і оцінки ефективності проведеної терапії. На підставі отриманих даних розроблено рекомендації до раціонального призначення нейропротективного препарату цитиколіну з урахуванням впливу на когнітивні функції, психоемоційний стан пацієнтів, нейрофізіологічні показники та активність антиоксидантної системи глутатіону. Обґрунтовано показання до застосування біофідбек-тренінгів у комплексній терапії та реабілітації хворих на ранніх стадіях ХП.

Отримані результати впроваджено у практичну діяльність діагностичного та неврологічного відділень Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, відділення загальної неврології Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради, медичного центру «Салюс-плюс». Наукові здобутки впроваджено у науково-педагогічний процес кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету, кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

### **Особистий внесок дисертанта.**

Дисертація є самостійно виконаним авторкою дослідженням. Вибір напрямку та розробка програми дослідження здійснювали безпосередньо під керівництвом та за сприяння наукового керівника. Авторкою було самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз та узагальнення літературних даних. Сумісно з науковим керівником розроблено тему, мету, завдання дослідження, погоджено його дизайн. Дисертантка самостійно виконала набір пацієнтів, клініко-неврологічне, нейропсихологічне, нейрофізіологічне обстеження. Забір крові проводився у діагностичному відділенні Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Подальші біохімічні дослідження проведено на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету за безпосередньої



участі авторки. Здобувачкою самостійно сформульовані, проаналізовані, статистично опрацьовані та інтерпретовані результати дослідження, написані усі розділи дисертаційної роботи, сформовано висновки та практичні рекомендації. Авторкою самостійно написані та підготовлені до друку статті та тези у матеріалах конференцій, виконано доповіді про результати дослідження. Дисертантка не використовувала ідеї та розробки, які належать співавторам публікацій.

### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено в доповідях на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» 11-12 квітня 2019 р. (м. Запоріжжя), науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» 13-17 травня 2019 р. (м. Запоріжжя), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» 05-06 березня 2020 р. (м. Запоріжжя), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології» 12-13 березня 2020 р. (м. Харків), 81 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» 15-16 квітня 2021 р. (м. Запоріжжя).

### **Публікації.**

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць: 5 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 4 статті – у журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами Web of Science, Scopus; 1 стаття у зарубіжному журналі та 3 тези у матеріалах Всеукраїнських науково-практичних конференцій з міжнародною участю.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 174 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох



розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 200 джерел (14 кирилицею і 186 – латиною), і 4 додатки. Робота ілюстрована 11 рисунками та 33 таблицями.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ І ТА II СТАДІЙ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА ЗА ХЕН-ЯРОМ

#### 1.1 Актуальні дані про соціально-економічний вплив, особливості етіології, патогенезу та перебігу хвороби Паркінсона

Хвороба Паркінсона (ХП) є одним з найрозповсюдженіших нейродегенеративних захворювань у світі [14] та є патологією, яку, на превеликий жаль, досі неможливо остаточно вилікувати [15]. Якість життя пацієнтів з ХП погіршується не лише через негативний вплив класичних моторних симптомів захворювання (тремор, брадикінезія, ригідність), а ще й через наявність виснажливих немоторних симптомів (когнітивні розлади, тривожність, депресія, апатія, порушення сну тощо); до того ж пацієнти з ХП можуть страждати також і через суттєву коморбідну патологію: збільшену частоту виникнення інфекційних захворювань, серцевих та шлунково-кишкових розладів та травм, пов'язаних із частими падіннями [16]. Пацієнти з ХП потребують більш ретельного медичного догляду, втрачають здатність до звичної праці, часто пропускають робочі дні, а їхнє повсякденне життя часто вимагає допомоги родичів, на плечі яких лягає не лише фінансовий тягар, а ще й постійний догляд, або оплата роботи кваліфікованих спеціалістів. За літературними даними, особи, які залучені до сімейного догляду, родичі хворих можуть проводити близько 22 годин на тиждень, надаючи допомогу пацієнтам з ХП. Тому наслідки ХП не лише суттєво погіршують якість життя пацієнтів та їхніх близьких, але мають вагомий негативний вплив на економічний стан держави, в якій вони проживають, що робить внесок у ослаблення світової економіки. Наприклад, відповідно до результатів дослідження впливу ХП на економіку Сполучених Штатів Америки (США) у 2017 році тотальний економічний тягар ХП склав 51,9 мільярдів доларів США, включаючи прямі медичні витрати у 25,4 мільярди доларів США, а також непрямі медичні та немедичні витрати у 26,5 мільярдів доларів США. Останні містять:



- 1) загальні непрямі витрати у 14,2 мільярди доларів США, що включають майбутні можливі економічні втрати держави через передчасну смерть потенційно працездатного пацієнта, зменшення загальної зайнятості, збільшення кількості вимушено неробочих днів або втрати через формальну присутність пацієнта на робочому місці паралельно зі зниженням якості його роботи через прояви ХП, а також зниження соціальної активності у добровільній роботі, ініціативності;
- 2) немедичні витрати у 7,5 мільярдів доларів США через щоденний немедичний догляд, домашні модифікації, транспортні модифікації та інші;
- 3) 4,8 мільярдів доларів США через виплати по інвалідності для пацієнтів з ХП [16].

За даними Global Burden of Disease Study у 2016 році на ХП страждали близько 6,1 мільйона осіб (2,9 мільйони жінок та 3,2 мільйони чоловіків) в усьому світі, порівняно з 2,5 мільйонами станом на 1990 рік, і такий зріст відбувся не через збільшення кількості людей старшого віку [17]. Це нейродегенеративне захворювання спричинило виникнення 3,2 мільйони (1,4 мільйони у жінок та 1,8 мільйонів у чоловіків) років життя з поправкою на інвалідність та 211296 смертей (93512 у жінок та 117984 у чоловіків) лише за 2016 рік. ХП охоплює країни з різним рівнем доходу. Так 2,1 мільйони осіб з вищенаведеної загальної кількості були з країн з високим соціодемографічним індексом, 3,1 мільйони осіб – середнім, а 0,9 мільйона осіб – низьким соціодемографічним індексом. В Україні станом на 2016 рік було зареєстровано 84640 випадків ХП, 46286 років життя з поправкою на інвалідність та 3025 смертей. Загальна кількість смертей, пов'язаних з ХП, по усьому світу була у 2,6 раз вищою, а кількість років життя з поправкою на інвалідність у 2,5 рази вищою у 2016-му році, ніж у 1990-му [17].

З одного боку, у такого високого зростання показників є об'єктивні причини, які проявили себе протягом останніх десятиліть. Так змінилася методологія досліджень, зросла кількість і доступність високоякісних наукових робіт, збільшилася настороженість зі встановлення діагнозу ХП. Але такі зміни не можуть





повноцінно пояснити збільшення підвищення показників економічного тягаря, пов'язаного з ХП, адже вони притаманні і країнам з високим доходом, у яких така методологія вже була розвинута [17]. З іншого боку, достовірно збільшена очікувана тривалість життя може мати безпосередній вплив на більшу тривалість ХП і таким чином змінювати статистичні дані у бік збільшення поширеності, навіть якщо показники захворюваності залишаються незмінними, а смертності пацієнтів з ХП притаманні аналогічні часові тренди, як і у загальній популяції [18]. Мета-аналіз А.Д. Macleod та співавторів (2014) продемонстрував, що тривалість захворювання на ХП збільшується на 2,5 роки кожного десятиліття, а також не виявив чітких доказів того, що призначення леводопи та покращення догляду за пацієнтами з ХП може призвести до збільшення показників виживання, порівняно з особами без ХП [19].

Також збільшення економічного тягаря, пов'язаного із ХП, може бути пов'язаним із факторами навколишнього середовища через неухильне зростання індустріалізації по усьому світу. Незважаючи на те, що глобально краще здоров'я асоціюється із високим соціально-економічним рівнем, ситуація з ХП є прямо протилежною, адже стандартизовані за віком роки життя з поправкою на інвалідність є достовірно збільшеними саме у країнах з високорозвиненою економікою, і причини для цього факту потребують встановлення [17]. На додаток, цікавим є і той факт, що зменшення паління серед населення у деяких країнах [20], незважаючи на покращення загального стану здоров'я, може сприяти підвищенню захворюваності на ХП [21], але несприятливі наслідки паління для здоров'я переважають будь-який потенційний позитивний вплив у вигляді зменшення виникнення ХП [17].

Однак, незважаючи на виразність статистичних та драматичність соціально-економічних даних, вони можуть бути неповними, адже проблема прижиттєвої надійної діагностики ХП досі не є до кінця вирішеною. За останні 5 років клінічні діагностичні критерії ХП були значно удосконалені, однак встановлення діагнозу залишається проблематичним, оскільки клінічні ознаки ХП можуть збігатися з аналогічними і при інших нейродегенеративних захворюваннях, а будь-які тести чи



біологічні маркери не дозволяють встановити заключний діагноз на ранніх стадіях [22]. Як наслідок, клінічна діагностична точність залишається недосконалою, навіть за умови повної клінічної маніфестації ХП [23]. Необхідна чітка ідентифікація продромальної стадії захворювання [24], адже це допоможе розробити терапію, спроможну модифікувати розвиток та перебіг ХП вже до маніфестації моторних симптомів. Вчені також наголошують на необхідності визначення підтипів ХП [25, 26], які не лише представлені різноманітними клінічними маніфестаціями та прогнозами, а ще й відрізняються патогенетичними механізмами, що потребує різного та персоніфікованого підходу у виборі лікувальної стратегії [22]. Ці та інші фактори обумовлюють виникнення помилкової диференційно діагностики у звичайній клінічній практиці з частотою помилок від 15 % до 24 % [27, 22]. Один з останніх мета-аналізів виявив, що відповідно до результатів 11 наукових досліджень патологоанатомічного характеру сукупна діагностична точність клінічної діагностики ХП становила лише 80,6 % [28]. Навіть з використанням переконливих діагностичних критеріїв 10 % пацієнтів, яким було встановлено діагноз ХП, насправді мають іншу патологію нервової системи. Поширені помилки у клінічній практиці лікарів включають в себе встановлення ХП пацієнтам з есенціальним тремором та різноманітними видами вторинного паркінсонізму. Найбільшим викликом навіть для фахівців з рухових розладів є рання диференційна діагностика між ХП та захворюваннями нервової системи, які відносяться до атипового паркінсонізму [22]. Для підвищення точності діагностики ХП Міжнародне товариство хвороби Паркінсона та рухових розладів запропонувало набір критеріїв, які є результатом перегляду діагностичних критеріїв Банку мозку клініки Королівської площі (Лондон, Велика Британія), що активно використовувалися спеціалістами протягом минулих десятиліть [29]. Ці критерії ґрунтуються на клінічно виявленому синдромі паркінсонізму, що визначаються наявністю брадикінезії, хоча б одного додаткового моторного симптому (ригідності або класичного асиметричного тремору спокою частотою 5 Гц), а також додаткових ознак ХП. Незважаючи на те, що критерії Міжнародного товариства хвороби Паркінсона та рухових розладів мають 96 % чутливість та 95



% специфічність та включають в себе два допоміжних тести серед чотирьох підтримуючих діагностичних критеріїв, існує експертна думка про те, що майбутні діагностичні алгоритми потребують включення додаткових тестів, а також біологічних маркерів для подальшого підвищення точності діагностики та чутливості для продромальних та ранніх стадій цього нейродегенеративного захворювання. Існує консенсус, що патологічний процес розвитку ХП починається набагато раніше і його прояви можуть не відповідати поточним діагностичним критеріям. Наразі не існує жодних надійних біологічних маркерів з високою чутливістю та специфічністю, які допомогли б встановити точний діагноз вже на продромальних фазах захворювання. Це є особливо проблематичним, коли йдеться про прогнози для тих осіб, у яких присутні ознаки, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ХП, наприклад, позитивний сімейний анамнез або статус безсимптомного носія мутацій, а також такі немоторні особливості продромальної ХП, як гіпосмія та розлади фази швидкого сну. Хоча актуальні алгоритми дослідження можуть забезпечити можливість більш раннього виявлення ХП, їхня чутливість і прогностичні значення усе ще неоптимальні і тому надійні біологічні маркери ХП є вкрай необхідними [22].

Ще однією диференційно діагностичною проблемою є характеристики немоторних симптомів ХП, які через свою відносну неспецифічність можуть не оцінюватися належним чином, що заважає розробці індивідуальної терапевтичної стратегії для обмеження клінічних наслідків конкретних проявів захворювання. Відомо, що виникнення немоторних симптомів може передувати розвитку характерних моторних симптомів ХП [30], але час, у який вони виникають, чітко не визначено. У зв'язку із цим неповне розуміння частоти та закономірностей розвитку немоторних симптомів ХП у процесі прогресування захворювання заважає клініцистам передбачати їхню появу, аби краще раціоналізувати та спланувати лікування [31]. До того ж, фундаментальна проблема невиліковності цього нейродегенеративного захворювання залишається невирішеною, і діяльність лікарів, ерготерапевтів, реабілітологів обмежується симптоматичною терапією та корекцією наслідків ХП для максимально можливого покращення якості життя та



адаптації пацієнта до його моторних і немоторних проявів. Усе вищезазначене також негативно впливає на перебіг лікування пацієнтів з ХП. Проблеми можуть виникати як під час потрапляння пацієнтів з ХП до лікарень з іншими супутніми захворюваннями до відділень, співробітники яких не мають досвіду ведення хворих на ХП і відповідних локальних протоколів у клініках, так і при призначенні медикаментозної терапії безпосередньо лікарем, адже досі у клінічній практиці зустрічаються випадки недоречного призначення леводопи без урахування часового режиму, призначення антидофамінергічних препаратів центральної дії, які не можна рекомендувати при ХП, а також антихолінергічних медикаментів без урахування співвідношення ризик/користь для кожного конкретного пацієнта [32]. Найрізноманітніші немедикаментозні методи корекції проявів ХП досліджуються науковцями з усього світу і широко використовуються у лікуванні фахівцями, однак ступінь їхньої доказовості та ефективності досі є предметом широких наукових та професійних дискусій [33]. Досліджується і обговорюється аналогічна проблема щодо певної симптоматичної медикаментозної терапії немоторних проявів ХП, зокрема застосування нейропротективних препаратів, адже більшість оригінальних досліджень та сучасних оглядів літератури з відповідної теми закінчується висновками про необхідність перспектив подальших досліджень через суперечливість результатів [34, 35]. Але усі вищезазначені проблеми існують у тому числі через неповноцінність картини патогенезу захворювання і суперечливість отриманих результатів досліджень біомаркерів ХП у так звану продромальну фазу захворювання, а також на ранніх його стадіях [36].

Розвиток ХП, як і інших нейродегенеративних захворювань, та нейрональне ушкодження при ньому можуть підсилювати біологічні дисфункції, що пов'язані з віком, такі як дисфункція теломерів, геномна нестабільність, епігенетичні зміни, дефекти мітохондріальних, убіквітин-протеасомних та аутофаголізосомальних систем тощо [5, 37, 38]. Потенційний вплив факторів навколишнього середовища на виникнення та розвиток ХП вивчаються шляхом перехресних або проспективних наукових досліджень [5]. Серед них є пестициди, важкі метали, сільське життя, сільськогосподарська праця, травматичні ураження голови,



наявність меланому, вживання молочних продуктів, цукровий діабет 2 типу (вираженість якого зменшена вживанням протидіабетичних препаратів) тощо [5, 39]. Незважаючи на те, що зв'язок між цими факторами та ХП має біологічне пояснення, ряд наукових спостережень неможливо послідовно повторити [5]. Результати мета-аналізу Breckenridge С.В. та співавторів, який включав як кількісні, так і якісні методи аналізу впливу різноманітних факторів навколишнього середовища, дозволяють припустити відсутність сильного зв'язку між деякими з них (сільським життям, споживанням колодязної води, пестицидами) та виникненням ХП [5, 40]. Але водночас із цим існують і дослідження, які не визначили сильного зв'язку між наявністю травматичних ушкоджень голови та подальшим розвитком ХП [5, 41]. Таким чином, епідеміологічні дослідження впливу факторів навколишнього середовища на виникнення та розвиток ХП досі дають контраверсійні результати.

Не менш суперечливими є результати певних досліджень стилю життя на виникнення та розвиток ХП. Одним з найбільш інтригуючих з них є виявлення зворотного зв'язку між палінням та зниженням ризику ХП [5, 40]. Існують гіпотези, які припускають наявність зв'язку між ніотином та дофамінергічним нейрональним захистом, оскільки в експериментальних моделях нікотин стимулював вивільнення дофаміну у стріатумі та виконував дофамінергічну функцію [5]. У більшості досліджень впливу вживання кофеїну на ризик виникнення ХП результати відзначають відносно його зниження та дозозалежний ефект [39]. Кофеїн є антагоністом аденозин-А2-рецептору і, блокуючи його, виконує нейропротективні функції [5]. Вивчається вплив статинів та концентрацій ліпідів [5], однак відносна роль гідрофільних та гідрофобних статинів, типи рівнів ліпідів та їхня специфічна взаємодія з'ясовані не остаточно, а різниця у методологічних підходах не дає можливості зробити остаточно висновки [42].

У 1997 році було доведено вплив генетичних факторів на виникнення та розвиток ХП шляхом відкриття першого гену, асоційованого з ХП, –  $\alpha$ -синуклеїну (SNCA) [43]. Наступного року було виявлено зв'язок між мутацією паркіню та виникненням аутосомно-рецесивної форми ХП [44]. Незважаючи на те, що мутації



безпосередньо SNCA не є частою причиною виникнення ХП, провідна роль  $\alpha$ -синуклеїну в патогенезі захворювання не викликає сумнівів.  $\alpha$ -синуклеїн є невеликим протеїном зі 140 амінокислотами та бере участь у транспортуванні, з'єднанні та фіксації пухирців, нейтротрансмітерному вивільненні, аксональному транспорті, але його функція у здоровому мозку не остаточно з'ясована. Надмірна експресія  $\alpha$ -синуклеїну у трансгенних мишей може спричинити леводопа-стійку моторну симптоматику та нігральну дегенерацію. Токсичність цього білку була продемонстрована у численних дослідженнях, зокрема було виявлено мультиплікацію  $\alpha$ -синуклеїну, патогенетичні мутації та модифікації (токсична взаємодія між його олігомерами та ліпідами). Важливим є той факт, що  $\alpha$ -синуклеїн у нерозчинній, агрегованій та фібрильованій формах є компонентом тілець Леві, які відіграють патогенетичну роль у розвитку ХП. Багато досліджень виявили, що  $\alpha$ -синуклеїн патологічно розповсюджується з периферичної нервової системи та ольфакторних цибулин, а далі поширюється з каудальних відділів стовбуру головного мозку рострально. Незважаючи на рідкість SNCA-мутацій, відкриття дуплікації, триплікації та квадриплікації генів забезпечує значне оновлення наукових даних про участь  $\alpha$ -синуклеїну у патогенезі ХП, а також підтверджує дані досліджень про те, що поліморфічний варіант промотеру SNCA збільшує ризик виникнення спорадичної ХП. SNCA-триплікація, порівняно з дуплікацією, асоціюється з раннім дебютом захворювання та когнітивними розладами, що дає підстави припускати наявність ефекту «дозування» гена [5].

Таким чином, сучасні наукові дані про етіологічні фактори ХП є різноманітними, але ключові моменти патогенезу захворювання виявлені у багатьох тканинах людини помертло, клітинних ліній людини *in vitro*, органоїдах людського мозку, експериментальних дослідженнях. Вони включають неправильне складання та агрегацію  $\alpha$ -синуклеїну, мітохондріальну дисфункцію, розлад кліренсу білка (ключові убіквітин-протеасомну та аутофаголізосомну системи), нейрозапалення та оксидативний стрес. Усі ці важливі молекулярні та клітинні патологічні ознаки асоціюються з багатьма іншими взаємопов'язаними процесами:



порушенням везикулярного транспорту, трофічних факторів, дизрегуляцією метаболізму заліза, ушкодженням ендоплазматичного ретикулуму, втрата цілісності мікротрубочок, нейрональною ексайтотоксичністю тощо [5]. Зокрема, вразливість аксональних мітохондрій призводить до порушення аксонального транспорту, на тлі чого виникла гіпотеза про те, що дистальні аксони стріатуму є першопочатковим місцем нейродегенерації при ХП [45]. Усі ці механізми сприяють програмованій загибелі клітини (апоптозу) або некрозу. Оскільки клітинні процеси є динамічними, а нейродегенерація виникає протягом довгого періоду ушкоджень клітин, під час яких залучаються різноманітні компенсаторні механізми, неможливо з'ясувати, чи ці патогенетичні процеси відбуваються незалежно один від одного, чи є пов'язаними один з одним компонентами, які призводять до нейрональної загибелі. Все ж існує ймовірність того, що різні патологічні процеси взаємодіють та спричиняють патологічний каскад ушкоджень та зрештою невідворотну загибель клітин [5].

Для сучасної науки важливо не просто встановити усі ланки патогенезу будь-якого захворювання, а й зробити акцент у дослідженнях на тих особливостях патогенезу, які можна відкоригувати шляхом впливу фармакотерапії. Кілька таких механізмів для потенційної медикаментозної терапії можуть вивчатися у пацієнтів з ХП, зокрема вплив на патологічну агрегацію  $\alpha$ -синуклеїну та оксидативний стрес, який бере безпосередню участь у її розвитку, мітохондріальне ушкодження, адаптивну імунну відповідь, зв'язок «кишківник-мозок» [5] тощо. Такі дослідження є вкрай важливими, адже симптоми ХП, які є часто не облігатними саме для цього захворювання, погіршують якість життя пацієнтів вже на ранніх стадіях і залишаються при цьому нерозпізнаними.

Стадійність ХП визначається за класифікацією Хен та Яра [46] на підставі оцінки рухових функцій пацієнта (I стадія – однобічні прояви паркінсонізму, II стадія – двобічні прояви без постуральної нестійкості, III стадія – помірна постуральна нестійкість без необхідності у сторонній допомозі, IV стадія – виразна неспроможність зі збереженням функції стояння та ходіння без сторонньої допомоги, V стадія – пацієнт прикутий до ліжка або крісла). Однак, на підставі



патологічних знахідок та клінічних спостережень повільно прогресуючих нейродегенеративних процесів виникла концепція визначення преклінічної, продромальної та моторної фаз ХП [47]. Перед початком процесу нейродегенерації існує так звана фаза «ризик», під час якої свій негативний вплив здійснюють вищенаведені фактори ризику (генетичні, фактори навколишнього середовища тощо) і спостерігається гіперехогенність чорної субстанції [48]. Подальша преклінічна фаза характеризується початком прогресування нейродегенеративної патології перш ніж виникають будь-які клінічні ознаки та симптоми. І наразі не існує жодних надійних маркерів визначення цієї фази ХП у пацієнтів [49]. Продромальна фаза ХП визначається появою ознак та симптомів нейродегенерації, які вже можна спостерігати клінічно [50]. Її маркерами є REM-розлад поведінки сну, втрата нюху, автономна (вегетативна) дисфункція, депресія (без коморбідної тривожності або з нею), помірна моторна симптоматика та патологічні візуалізаційні маркери пресинаптичної дофамінергічної та серцевої автономної систем. Ці маркери мають предиктивну цінність для клінічної ХП, хоча їхня специфічність значно варіюється [49]. Існують переконливі наукові дані, які вказують на те, що продромальна фаза передує встановленню клінічного діагнозу ХП на 10-20 років [51 – 53]. Відповідно до критеріїв International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS), повноцінна маніфестація з брадикінезією, тремором спокою та/або ригідністю визначає перехід з продромальної фази ХП у клінічну моторну. Патоморфологічно ця фаза характеризується нігровісальною синуклеопатією та більш вдосконаленою нейродегенерацією [49].

Таким чином, враховуючи таку широку характеристику фаз ХП, початок та прогресування моторної та немоторної симптоматики захворювання може надзвичайно відрізнятися індивідуально у кожного пацієнта не тільки у клінічній, але й продромальній фазі [54]. Деякі з її ознак, такі як REM-розлад поведінки сну, ранні когнітивні розлади, автономна дисфункція та генетичні фактори ризику асоційовані з швидшим прогресуванням захворювання [55, 56] та більш короткою тривалістю життя [57, 58]. На додаток, певні біологічні процеси, притаманні нормальному старінню організму, такі як геномна нестабільність, стирання





теломер, епігенетичні альтерації, втрата протеостазу, мітохондріальна дисфункція, клітинне старіння, порушення сприйняття поживних речовин, виснаження стовбурових клітин та змінена міжклітинна комунікація також ймовірно дотичні до прогресування ХП [59]. Початок та прогресування ХП також може бути гетерогенним у пацієнтів, а вираженість і швидкість переходу з продромальної фази у клінічну стадію також варіюються [49]. Більше того, до етіології та прогресування ХП долучаються різноманітні органи [60, 61], клітинні та системні процеси, патогени у біологічних рідинах організму тощо [62].

Межі будь-якого нейродегенеративного захворювання ніколи не можна ідеально визначити і для ХП ця проблема не є винятковою. Оскільки при ХП присутні чітко встановлені патофізіологічні процеси, а про етіологію відомо доволі багато, вона визначається як захворювання, але через її гетерогенність існує концепція визнання ХП синдромом або так званім «парасольковим» терміном під яким існують різноманітні клінічні та патоморфологічні підтипи [49]. Більше того, враховуючи те, що патологоанатомічні зміни при ХП схожі на зміни при деменції з тільцями Леві та істинній автономній (вегетативній) недостатності (синдромі Бредбері-Еглстона), ХП може підлягати субкласифікації під більшою «парасолькою» патологій з тільцями Леві або нейрональних синуклеопатій [50, 63 – 64] . Останнє може бути справедливим і для продромальної фази ХП [49]. Але для того, аби мати змогу призначити ранню патогенетичну терапію на підставі наукових даних, необхідно аналізувати інформацію з якомога більшої кількості досліджень, визначати чіткі маркери варіабельності симптоматики у продромальній фазі та на ранніх стадіях ХП, які також можуть асоціюватися зі швидким прогресуванням.



## 1.2 Роль $\alpha$ -синуклеїну, оксидативного і нітрозативного стресів та мелатоніну у патогенезі хвороби Паркінсона

Якість життя та працездатність пацієнтів з ХП погіршується вже на ранніх стадіях захворювання [65], що обумовлює медико-соціальну значимість проблем ранньої діагностики та призначення таргетної патогенетичної терапії. Але для проведення останньої необхідно встановити особливості патогенезу цього нейродегенеративного захворювання.

Вже понад 200 років з того часу, коли Джеймс Паркінсон офіційно заявив про існування цієї хвороби, наукова спільнота усього світу проводить дослідження патогенезу захворювання, розробляє та оновлює міжнародні гайдлайни [66]. Клінічна маніфестація ХП спричинена загибеллю дофамінергічних нейронів мозкової чорної субстанції, дегенерацією нігростріального, мезолімбічного та мезокортикального шляхів, зменшеною концентрацією дофаміну, а також дисбалансом в роботі нейротрансмітерних систем (холінергічної, норадренергічної) [67]. Відомо, що це захворювання характеризується комбінацією моторних (тремор спокою, ригідність, гіпокінезія) [68] та певних немоторних симптомів у вигляді порушення нюху [69], сну [70] вегетативних, когнітивних розладів, психоемоційних порушень (тривожність, апатія, депресія тощо) [71, 72]. Але багатьом немоторним симптомам, маніфестація яких може передувати появі специфічних для ХП моторних симптомів [73], на жаль, на ранніх етапах не надається належна клінічна оцінка через їхню неспецифічність [74], що негативно впливає на якість своєчасної діагностики захворювання та відтерміновує початок адекватної терапії [75]. До того ж виявлення біомаркеру ХП допоможе провести коректну диференційну діагностику між ідіопатичною ХП та іншими формами паркінсонізму [15]. Саме тому вже понад 20 років вчені з усього світу проводять дослідження потенційних діагностичних та прогностичних біомаркерів ХП на різних стадіях захворювання [76].



Відомо, що ХП відносять до синуклеопатій [77], оскільки патологічні процеси, які відбуваються з  $\alpha$ -синуклеїном в організмі людини, грають провідну роль у патогенезі захворювання [78].  $\alpha$ -синуклеїн є головним компонентом тілець Леві, а його мутації можуть спричинити виникнення аутосомно-домінантних форм ХП і є основою для ризику розвитку спорадичної ХП. Дослідження останніх років виявили, що неправильне згортання  $\alpha$ -синуклеїну спричинює його агрегацію та накопичення, які індукують запальні процеси, що беруть безпосередню участь у патогенезі ХП [79]. Саме тому  $\alpha$ -синуклеїн вважається одним з найхарактерніших потенційних діагностичних біомаркерів ХП, а вивчення можливих механізмів таргетної терапії цієї синуклеопатії є актуальним [80].  $\alpha$ -синуклеїн при ХП накопичується у внутрішніх органах та біологічних рідинах пацієнта з ХП, його виділяють у плазмі крові, лікворі, субмандібулярній залозі, зразках тканин шлунково-кишкового тракту та периферичних нервах [79]. Однак, найбільш безпечним та простим у виконанні є дослідження  $\alpha$ -синуклеїну у крові [36].

Протягом останніх років інтерес вчених до дослідження вмісту  $\alpha$ -синуклеїну у крові та її компонентах пацієнтів з ХП лише підвищується, а результати таких досліджень часто стають контраверсійними [36]. Такі дослідження є зазвичай лімітованими у кількості учасників, а тому кожне нове подібне дослідження має вагомий внесок для подальшого великого мета-аналізу отриманих даних та прогресу у діагностичному і лікувальному процесі. Патологічні зміни  $\alpha$ -синуклеїну, які грають провідну роль у патогенезі ХП, не виникають спонтанно та негативно впливають на інші його аспекти. Особливе місце у патогенезі ХП займає оксидативний стрес, який призводить до агрегації патологічного  $\alpha$ -синуклеїну у пацієнтів з ХП, а останній процес, у свою чергу, призводить до екзацербачії оксидативного та нітрозативного стресів. Таким чином, в організмі пацієнта з ХП запускається «хибне коло» патогенезу цього захворювання [81]. Такий маркер оксидативного стресу, як глутатіонпероксидаза (ГПО) досліджують у крові пацієнтів з ХП, часто отримуючи контраверсійні результати [36]. У свою чергу генетичний поліморфізм іншого подібного маркеру, глутатіонтрансферази (ГТ),



часто досліджувався при ХП [82], але актуальні дані з приводу доцільності визначення його у крові пацієнтів з ХП відсутні.

Найбільш негативні наслідки оксидативного стресу спричинені викидом вільних радикалів кисню. На додаток до цього, у процесі утворення вільних радикалів беруть участь реактивні форми нітрогену. Відомо, що оксид азоту грає суттєву роль у якості ретроградного нейротрансмітера у синапсах та може виконувати посттрансляційні модифікації у протеїнах, забезпечуючи фізіологічний механізм регуляції їхніх функцій [83]. Однак, з віком та у патологічних процесах оксид азоту формує пероксинітрит при взаємодії з супероксидним аніоном. У цьому випадку пероксинітрит взаємодіє переважно із феноловим кільцем тирозину та формує нітротирозин, який має суттєвий вплив на перебіг фізіологічних процесів у білках. В умовах нітрозативного стресу пероксинітрит окислює SH-групи протеїну та формує 3-нітротирозин (3-НТ) [84]. Зі зниженням функціональної активності антиоксидантної системи збільшується утворення вільних радикалів, що призводить до розвитку оксидативного стресу як всередині клітини, так і поза нею. Достатньо активна тіолова антиоксидантна система нейрону, яка здатна регулювати транспорт оксиду азоту, забезпечує клітинний спротив нітрозативному стресу як одному із раних механізмів нейрональної деструкції. Нітротирозинування білку є незворотнім процесом, який призводить до накопичення модифікованих протеїнів, що грає велику роль у початку та прогресуванні нейродегенерації [83]. Нітрузування через окислення тирозину індукує агрегацію  $\alpha$ -синуклеїну, що знижує здатність з'єднуватися з нейротрансмітерними пухирками [85]. Більше того, PTEN-індукована кіназа (PINK1), яка є мітохондріальною серин/теонін-протеїн-кіназою, що активує паркін, нітрується у прооксидативних умовах [86] та спричинює шкідливий ефект на S-нітрузування паркіну. Незважаючи на підтверджену науковими даними участь 3-НТ у патогенезі ХП, досліджень щодо змін концентрацій 3-НТ у плазмі крові пацієнтів з ХП у відкритому доступі відверто небагато, вони також лімітовані кількістю учасників та мають суперечливі результати [87].



Оскільки розвиток превентивних механізмів прогресування нейродегенеративних захворювань залишається одним із ключових завдань наукової спільноти у світі, цікавим є і дослідження вмісту мелатоніну, який має потужні хронобіотичні та цитопротективні властивості, при ХП. Як хронобіотик мелатонін модифікує фази та амплітуди біологічних ритмів, а в якості цитопротектора – усуває ефекти запалення при нейродегенеративних захворюваннях у пацієнтів похилого віку під час старіння. У експериментальних моделях ХП та хвороби Альцгеймера мелатонін уповільнює процес нейродегенерації, а також знешкоджує токсичні протеїни глімфатичної системи мозку [88]. Відомо також, що мелатонін зменшує токсичність  $\alpha$ -синуклеїну при ХП [89]. Саме тому визначення його рівня у пацієнтів з ХП та вплив змін його концентрацій на перебіг захворювання не втрачає своєї актуальності. Так у 2019 Нуй Jun Wei та співавтори виявили збільшення рівня мелатоніну та зменшення рівня глутатіону у сироватці крові пацієнтів із ХП, кореляцію між концентраціями обох маркерів та тяжкістю перебігу ХП. Також встановили наявність вищого рівня мелатоніну у пацієнтів із ХП, які страждали на розлади сну, у той час як пацієнти з ХП та когнітивними розладами мали нижчий рівень глутатіону [90]. Але цей результат входить у певні протиріччя з висновками дослідження Uysal H.A. та співавторів (2018), відповідно до яких визначення лише рівня мелатоніну у пацієнтів з ХП, які страждали на розлади сну, було несуттєвим, адже різниці між його концентрацією у пацієнтів з розладами сну та без них не було виявлено [91]. Тому отримані попередні результати досліджень рівню мелатоніну у крові пацієнтів з ХП також є дискутабельними, а важливість його визначення, як і у контексті концентрацій  $\alpha$ -синуклеїну, маркерів оксидативного та нітрозативного стресів, потребує подальшого наукового обґрунтування.

Таким чином, подальше вивчення особливостей потенційних біомаркерів ХП є актуальним та дозволить удосконалити ранню діагностику та лікування пацієнтів на ранніх стадіях захворювання.



### **1.3 Діагностика когнітивних розладів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона: можливості інструментальних нейрофізіологічних методів**

Когнітивні розлади виявляються у пацієнтів з ХП у 6 разів частіше, ніж у здорового населення та є однією з найголовніших немоторних маніфестацій захворювання і є невід'ємною частиною його природнього перебігу [92]. Вони можуть виникнути як до, так і через кілька років після встановлення клінічного діагнозу ХП [93]. Однак, епідеміологія когнітивних порушень при ХП не є цілком зрозумілою, оскільки популяційні дослідження ХП рідко включають деменцію при ХП або помірні когнітивні розлади (ПКР), і у більшості досліджень оцінюються поширеність і частота когнітивних порушень у створених когортах пацієнтів з ХП [92]. Розлади когнітивних функцій можуть серйозно погіршити якість життя та спричинити подальші негативні економічні наслідки для пацієнтів та їхніх родин подекуди більше, ніж наявність моторних симптомів, навіть на ранніх стадіях захворювання [94]. На конференції Parkinson's Disease Foundation Community Choice Research Award Program у 2018 році пацієнти з ХП вказали, що лікування когнітивних порушень є однією з найголовніших та найбільш невирішених проблем для них [95]. Когнітивні порушення при ХП характеризуються різноманітністю у тяжкості, швидкості прогресування, уражених когнітивних доменів. Так пацієнт з ХП може мати незначний або суб'єктивний когнітивний дефіцит, ПКР [95], який може не впливати на повсякденну життєдіяльність, але мати негативний вплив на психоемоційний стан та якість життя. Суб'єктивний когнітивний дефіцит є самоусвідомленим зниженням когнітивних функцій, яке не пов'язане з гострою подією та відбувається на тлі співставного з віком та освітою виконанням стандартних когнітивних тестів [96]. Концепція суб'єктивного когнітивного дефіциту широко досліджувалася у наукових роботах, присвячених хворобі Альцгеймера і тепер привернула увагу вчених, які досліджують перебіг ХП на різних стадіях. У дослідженні R. Ergo та співавторів, метою якого було виявити, чи могла наявність суб'єктивного когнітивного дефіциту у пацієнтів з щойно



встановленим діагнозом ХП, та тих пацієнтів, які не приймали дофамінергічну терапію, прогнозувати подальший розвиток когнітивного розладу, 30,3 % пацієнтів, які скаржилися на погіршення когнітивних функцій у вигляді зниження пам'яті, мали достовірно більший ризик розвитку ПКР протягом наступних 2 років, порівняно з пацієнтами без подібних скарг [97]. Подальші дослідження підтвердили ці результати [98], і на додаток було виявлено, що наявність певних афективних симптомів [90] може сприяти прогресуванню у ПКР [92].

На відміну від суб'єктивного когнітивного дефіциту, ПКР є поступовим зниженням когнітивних здібностей, про які повідомляє як пацієнт, так і його найближче оточення; його визначає клініцист і підтверджує його наявність за допомогою нейропсихологічного тестування. Протягом останнього десятиріччя кількість досліджень додементних когнітивних розладів у пацієнтів з ХП, а саме ПКР, суттєво збільшилася [92]. Перехресні дослідження виявили, що 25,8 % пацієнтів з ХП без деменції мають ПКР [92] на тлі того, що передбачувана поширеність ПКР у загальній популяції людей віком від 60 до 90 років коливається між 16 % та 20 % [100]. Під час виконання складних функціональних тестових завдань у пацієнтів можуть виникнути певні труднощі і, враховуючи число уражених когнітивних доменів, ПКР може бути одно- або багатодоменим [101]. ПКР часто описується як перехідний стан між нормальними когнітивними функціями у пацієнтів з ХП та деменцією, саме тому важливо розуміти особливості прогресування ПКР [92]. Коефіцієнт конверсії для деменції при ХП помітно зростає у пацієнтів з ПКР. В одному з досліджень було встановлено його показник у 60 % на найближчі 5 років спостереження [102]. Однак, довготерміновий ризик виникнення деменції у пацієнтів з ХП зберігається навіть і тоді, коли вони покращили стан своїх когнітивних функцій після корекції ПКР [102 – 103].

Деменція є найгіршим когнітивним розладом, при якій повсякденна життєдіяльність пацієнта з ХП потребує сторонньої допомоги [95]. Вона визначається дефіцитом як мінімум двох з чотирьох когнітивних доменів (виконавчих функцій, уваги, зорово-просторових функцій та пам'яті), які є достатньо вираженими і завдають суттєвої шкоди нормальному функціонуванню



людини поза розладами, спричиненими моторними та автономними симптомами ХП [92]. Лонгітудинальні когортні дослідження виявили, що пацієнти з ХП мають у 2,5 – 6 разів вищий ризик розвитку деменції, ніж люди без ХП аналогічного віку [104]. Деменцію мають близько 24 – 31% пацієнтів з ХП [92]. Незважаючи на певну різноманітність результатів досліджень, встановлено, що кумулятивна поширеність деменції при ХП у пацієнтів зі встановленим діагнозом ХП у віковому діапазоні від 54 до 72 років складає 17 % протягом 5 років після встановлення діагнозу [105], 46 % – протягом 10 років від встановлення діагнозу [106] та 83% через 20 років після встановлення діагнозу [107 – 108] , порівняно з аналогічним показником у 5 – 7 % в загальній популяції людей віком понад 60 років [109]. Тому, незважаючи на мінливість даних, існує високий ризик виникнення деменції у пацієнтів з ХП протягом 10 найближчих років у майже половини з них та 20 найближчих років після встановлення діагнозу у більшості з них. На додаток, існує велика варіабельність у часі її виникнення, адже у деяких пацієнтів вона може розвинутися через кілька років від початку захворювання, а у інших – ледь не через десятиліття. Хоча деякі фактори ризику виникнення когнітивного розладу у пацієнтів з ХП були ідентифіковані, подальше розуміння механізмів, які призводять до драматичних подій і втрати особистості, та виявлення факторів високого ризику розвитку деменції у таких пацієнтів є вкрай важливими [92].

Незважаючи на те, що когнітивний дефіцит при деменції з ХП та хворобі Альцгеймера може якісно відрізнятися, швидкість його прогресування під час обох захворювань є подібною, і багато пацієнтів стають повноцінно залежними від стороннього догляду [92]. Однак, наявність деменції перед або близько до дебюту моторних проявів паркінсонізму більше вказує на наявність деменції з тільцями Леві, у той час як суб'єктивні скарги на когнітивні порушення або безпосередньо ПКР також можуть виникнути перед маніфестацією типових симптомів паркінсонізму та мають прогностичну цінність для ХП [110]. Таким чином, когнітивні розлади необхідно виявляти у пацієнтів вже на ранніх стадіях ХП своєчасно, до розвитку дементних порушень. За літературними даними, більшість пацієнтів з ХП на ранніх стадіях мають неамнестичний однодомений когнітивний





дефіцит з погіршеннями візуально-просторового функціонування, уваги або виконавчих функцій [110]. Але інколи, когнітивний дефіцит пацієнтів з ХП є мультидоменним [92], тому для своєчасної та повноцінної діагностики потрібно використовувати доступні рутинні методи їхньої оцінки. Монреальський тест оцінки когнітивних функцій (МоСА-тест) охоплює дослідження фронтальних когнітивних доменів (увага, виконавчі функції, концептуальне мислення) та є одним з найбільш адекватних методів оцінки когнітивних функцій у пацієнтів з ХП для виявлення раннього когнітивного дефіциту [111].

Однак, враховуючи можливе різноманіття когнітивного дефіциту при ХП вже на ранніх стадіях, необхідно дослідити доцільність застосування об'єктивного нейрофізіологічного методу оцінки певних когнітивних функцій у пацієнтів. Таким методом є дослідження когнітивних викликаних потенціалів (КВП) P300. Реєстрація КВП P300 за початком аферентації дозволяє розрізнити реакцію на стимул, а також аналізувати ендogenous події, пов'язані з активацією уваги, розпізнаванням і запам'ятовуванням значущих стимулів [112]. Останні опубліковані дані щодо особливостей параметрів хвилі P300 у пацієнтів з ХП охоплюють різні стадії захворювання, стосуються кореляцій між показниками та тривалістю захворювання [113], тяжкістю ХП за результатами I та II частин шкали UPDRS [114], але не результатами оцінювання когнітивних функцій безпосередньо за спеціальними шкалами та тестами. Пік P300 вважається нейрофізіологічним корелятом когнітивних процесів і, таким чином, відображає неспецифічну активацію мозку, а його ранні компоненти відображають сенсорну частину, пов'язану із фізичними параметрами стимулу, специфічною та неспецифічною активацією систем прийому та обробки інформації, характеризуючи сприйняття стимулу. Із безпосереднім впізнанням стимулу у скроневій ділянці пов'язана хвиля N2: з подальшим підключенням асоціативних тім'яних ділянок виникає первинне впізнання та диференціювання стимулу, яке проявляється негативністю в інтервалі 100-250 мс після стимулу. А заключний етап ідентифікації стимулу, який потребує порівняння із зразком у пам'яті та прийняття рішення до підрахунку, відображається безпосередньо піком P300, хвиля якого виникає у проміжку 300-

400 мс після візуальної або слухової демонстрації стимулу. При когнітивних розладах найбільше значення мають такі параметри Р300, як подовження латентного періоду (ЛП) та/або відсутність відповіді [115].

Таким чином, за науковими даними, КВП Р300 об'єктивно характеризує стан оперативної пам'яті та є достатньо надійним нейрофізіологічним показником змін когнітивних функцій під впливом лікування когнітивних розладів [115]. Тому дослідження Р300 на ранніх стадіях ХП може допомогти у об'єктивній оцінці оперативної пам'яті та уваги у пацієнтів.

#### **1.4 Сучасні підходи до корекції немоторних порушень хвороби Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром медикаментозними та немедикаментозними методами**

Психоемоційні порушення не менше за когнітивні розлади можуть негативно впливати на якість життя пацієнта з ХП вже на ранніх стадіях захворювання. Відомо, що апатія, надмірна денна сонливість, розлади сну можуть виникати у 60-70% пацієнтів з ХП ще до встановлення цього діагнозу та є більш поширеними у пацієнтів з ХП, ніж у груп контролю [116]. Так само перед виникненням специфічних моторних симптомів паркінсонізму, які дозволяють запідозрити наявність ХП, можуть виникнути тривожність та депресія [117]. Важливим компонентом комплексної терапії пацієнтів з ХП є своєчасна корекція цих розладів. Згідно з оглядом International Parkinson and Movement Disorder Society 2019 року, для корекції психоемоційних порушень при ХП пропонують медикаментозну терапію (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, агоністи дофаміну, інгібітори MAO-B) та немедикаментозні методи (когнітивно-поведінкова терапія, транскраніальна магнітна стимуляція) [118]. Однак, відповідно до літературних джерел, метод біофідбеку, який характеризується наявністю біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ), часто використовується та досліджується у корекції психоемоційних порушень при різних захворюваннях та патологічних станах [119 – 120]. Більша



частина попередніх досліджень біофідбеку була в області поведінкової медицини та загального зниження впливу стресових факторів. Метод біоадаптивного управління є визнаною складовою реабілітації психіатричних порушень. Клінічна ефективність біофідбеку досліджувалася у рамках реабілітації психіатричних порушень у пацієнтів з тривожним розладом, депресією, шизофренією, obsесивно-компульсивним розладом, посттравматичним стресовим розладом, розладами психіки та поведінки, пов'язаними із вживанням психоактивних речовин, дисоціативними розладами, розладами харчової поведінки тощо [121]. За літературними даними, використання біофідбеку в комплексному лікуванні тривожних розладів дозволяє проводити кращий скринінг та надає розуміння психологічних та психофізіологічних характеристик пацієнта [122]. До того ж використання біофідбеку є економічно виправданим, адже зменшує загальну кількість візитів до лікаря, кількість та тривалість вживання медикаментозної терапії, підвищує якість життя пацієнта та його оточуючих. БЗЗ-тренінги є комплексом процедур, під час яких за допомогою спеціального технічного засобу через ланцюг зовнішнього зворотного зв'язку пацієнту передається інформація про певні функції організму. Залежність між вегетативними та психічними функціями організму є підґрунтям біофідбеку. Пацієнт отримує інформацію про мінімальні зміни обраного фізіологічного параметру, пов'язаного з емоційним станом, через датчики приладу, який перетворює і реєструє інформацію, та намагається змінити цей параметр у необхідному напрямку, що дозволяє придбати та розвинути навички керованої саморегуляції з впливом на прояви патологічного процесу. Таким чином, метод дозволяє пацієнту мінімізувати суб'єктивний вплив лікаря на процес корекції психоемоційних порушень, розпочати процес їхньої реабілітації та відчувати себе активним учасником процесу лікування [123]. Але висновки результатів досліджень цього методу бувають суперечливими [124 – 126] і актуальні загальнодоступні дані щодо використання біофідбеку у корекції когнітивних та психоемоційних розладів на ранніх стадіях ХП відсутні.

Через складність та багатогранність патогенезу ХП з наявністю «хибного кола» взаємодії оксидативного стресу та накопичення  $\alpha$ -синуклеїну, яке може мати



негативний вплив на прогресування моторних та немоторних симптомів ХП, цікавим є дослідження впливу специфічних лікарських засобів безпосередньо на кількість біомаркерів патогенезу захворювання у плазмі крові. Цитиколін (цитидін-5-діфосфат холін) є природнім попередником синтезу фосфоліпідів та джерелом холіну у метаболічному шляху біосинтезу ацетилхоліну [127]. Холін є важливим компонентом біологічних функцій клітин; його метаболіти – ацетилхолін та фосфатіділхолін – сприяють адекватному виконанню сигнальних функцій клітини для нормальної холінергічної нейротрансмісії та структурної цілісності клітинних мембран [128]. Фосфатіділхолін разом із фосфатіділетаноламіном є двома найпоширенішими фосфоліпідами еукаріотичних клітин і становлять більше половини загального вмісту фосфоліпідів у мембранах [129]. У людей старшого та похилого віку захоплення холіну нейронами головного мозку значно зменшується [130], і зменшення надходження позаклітинного холіну може сприяти виникненню пов'язаного з віком когнітивного дефіциту [128]. Дослідження виявили, що додаткове вживання холіну асоціюється з кращим виконанням когнітивних функцій у осіб літнього віку [131 – 132]. Одним з методів збільшення надходження холіну є використання цитиколіну, солей холіну, таких як хлориду холіну та бітартрата холіну, гліцерофосфохоліну, фосфатіділхоліну [128]. Порівняно з фрагментами холіну, холін у цитиколіні є менш схильним до конверсії у триметіламін та триметіламін-N-оксид, які залучаються у патогенез кардіоваскулярних захворювань [133]. До того ж, цитиколін має набагато менше токсичних властивостей, ніж холін [129]. Цитиколін є природнім мононуклеотидом, який складається з цитозіну, рибози, пірофосфату і холіну, та продукується організмом як проміжний продукт біологічного синтезу фосфатіділхоліну та сфінгомієліну [128]. Нейропротективні властивості цитиколіну включають активацію біосинтезу структурних фосфоліпідів у мембранах нейронів, збільшення церебрального метаболізму, рівнів норадреналіну та дофаміну у центральній нервовій системі, запобігання втрати кардіоліпіну (особливого внутрішнього мітохондріального фосфоліпіду, збагаченого ненасиченими жирними кислотами) та захист клітинних мембран шляхом



прискорення ресинтезу фосфоліпідів [134]. Відповідно до кокрейнівського систематичного огляду [135] вживання цитиколіну призвело до певного позитивного ефекту на функції пам'яті та поведінки у пацієнтів з легкими та помірними когнітивними розладами судинного генезу, судинною деменцією або сенільною деменцією. Також було виявлено покращення функцій пам'яті (особливо епізодичної) у здорових пацієнтів літнього віку з асоційованим з віком когнітивним дефіцитом після 12-тижневого вживання цитиколіну [128]. Ці новітні дослідження підтвердили отримані раніше результати, коли призначення цитиколіну тестувалося у декількох плацебо-контрольованих дослідженнях впливу на когнітивні функції у літніх пацієнтів з хронічними церебральними порушеннями [136]. Більше того, нещодавно було виявлено, що у пацієнтів, які страждають на деменцію, одночасний пероральний прийом цитиколіну покращив ефективність інгібіторів холінестерази [137 – 138]. Але цитиколін досліджується не лише у осіб літнього або похилого віку. У одному з невеликих плацебо-контрольованих досліджень у підлітків чоловічої статі покращилася увага, психомоторна швидкість та зменшився рівень імпульсивності [139]. Важливим також є те, що цитиколін добре переноситься пацієнтами як при оральному, так і при парентеральному вживанні, і окрім фактичної відсутності значних побічних ефектів, забезпечує значне суб'єктивне покращення та позитивні зміни настрою пацієнтів [129].

Дослідники спостерігали ефективність цитиколіну в збільшенні рівню дофаміну в головному мозку та зменшенні його зворотного захоплення [127], що є потенційно бажаним ефектом при лікуванні ХП в цілому. Також відомо, що холін, вивільнений з цитиколіну, може метаболізуватися до глутатіону, одного з найважливіших антиоксидантів у головному мозку, що має нейропротективні властивості та зменшує перекисне окислення ліпідів [140]. А ГПО, у свою чергу, каталізується з реакції відновленої форми глутатіона шляхом взаємодії з пероксидом водню або пероксидами ліпідів, відіграючи роль у детоксикації цих молекул через створення глутатіонового містка з іншою формою глутатіону [141]. Вищезазначені факти у комплексі дозволяють говорити про науковий інтерес вивчення впливу цитиколіну на концентрацію маркерів оксидативного стресу у

плазмі крові пацієнтів на ранніх стадіях ХП. Більше того, з літературних даних відомо про позитивний ефект цитиколіну на когнітивні функції пацієнтів з ХП [142]. У цьому контексті цікавим є дослідження активності ГПО у пацієнтів з когнітивними порушеннями судинного генезу [143], але аналогічних актуальних досліджень у пацієнтів з ХП I та II стадій у загальнодоступних джерелах на момент виконання роботи не було знайдено.

Отже, дослідження ефективності БЗЗ-тренінгів у комплексній терапії ХП та впливу цитиколіну не лише на психоемоційний стан і когнітивні функції пацієнтів на ранніх стадіях захворювання, але й на концентрацію біомаркерів захворювання на ранніх стадіях має науковий інтерес для удосконалення лікування ХП.

Таким чином, незважаючи на значні світові досягнення у вивченні патогенетичних аспектів та клінічних проявів ХП, сучасні дослідження потенційних маркерів захворювання для покращення діагностики і пошуку етіопатогенетичної таргетної терапії ХП, наявність нових шляхів медикаментозної та немедикаментозної корекції моторних та немоторних проявів захворювання, ХП залишається глобальною медико-соціальною проблемою для всього людства.

Враховуючи те, що клінічна діагностична точність лишається недосконалою, за літературними даними, сучасний перегляд критеріїв встановлення діагнозу ХП потребує включення біологічних маркерів для подальшого підвищення точності діагностики та раннього призначення патогенетичної терапії, що обумовлює науковий інтерес до їхнього дослідження. Ґрунтуючись на сучасних наукових патогенетичних аспектах ХП, вченими проведено ряд досліджень концентрацій  $\alpha$ -синуклеїну, мелатоніну, маркерів оксидативного та нітрозативного стресів, результати яких є дискутабельними, а тому важливість їхнього визначення потребує подальшого наукового обґрунтування. Своєчасна і повноцінна діагностика когнітивних розладів на ранніх стадіях ХП потребує не лише використання мультидоменних тестів, таких як шкала МоСА, а й об'єктивного нейрофізіологічного неінвазивного і швидкого методу обстеження, яким є КВП Р300. Вибір нейропротективного препарату, який дозволив би покращити когнітивні функції пацієнтів з ХП вже на ранніх стадіях, на підставі не лише



результатів нейропсихологічного і нейрофізіологічного обстежень, а ще й дослідження динаміки активності біологічних маркерів, що може змінюватися відповідно до наявності або вираженості когнітивних розладів, є актуальною та обґрунтованою проблемою у лікуванні немоторних проявів ХП. З метою обмеження медикаментозного навантаження у пацієнтів з ХП та уникнення поліпрагмазії для корекції психоемоційних симптомів у структурі немоторних проявів захворювання необхідні надійні та доведені нефармакологічні методи, спрямовані на роботу пацієнта з внутрішніми ресурсами організму та вироблення подальшої копінг-стратегії.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Обстеження проведено на базі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ). Дизайн роботи погоджено Комісією з питань біоетики із висновком про відповідність вимогам морально-етичних норм біоетики згідно з правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини 1997 р., а також із чинним законодавством України.

До відкритого проспективного контрольованого дослідження було включено 100 пацієнтів (77 жінок та 23 чоловіків) з I та II стадіями ХП, які склали основну групу (середній вік –  $66,0 \pm 5,44$  років). До групи контролю включено 20 практично здорових осіб (15 жінок та 5 чоловіків) без ознак екстрапірамідної патології (середній вік –  $64,35 \pm 5,45$  років). Усі учасники дослідження підписали добровільну інформовану згоду на участь.

Критерії включення у дослідження осіб основної групи:

- хвороба Паркінсона I та II стадії за Хен-Яром;
- вік від 45 до 75 років;
- підписана добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження осіб основної групи:

- хвороба Паркінсона III-V стадії за Хен-Яром;
- інші первинні екстрапірамідні розлади;
- вторинні ураження екстрапірамідної системи;
- запальні, автоімунні, онкологічні, психічні захворювання;
- декомпенсована стадія соматичної патології.



Кінцевою точкою дослідження було визначено прогресування стадії ХП.

Діагноз «хвороба Паркінсона» встановлювали відповідно до рекомендацій нового клінічного протоколу на основі настанови 00798 [144] відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1422 від 29 грудня 2016 р., який дозволяє використовувати у своїй роботі міжнародні клінічні протоколи. Стадії ХП визначалися за критеріями Маргарет Хен та Мелвіна Яра (1967 р.) [145].

При включенні у дослідження пацієнти основної групи та особи групи контролю були обстежені за наступною схемою:

- загальноклінічне обстеження (збір скарг, даних анамнезу життя, об'єктивний огляд, вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень);
- неврологічне обстеження (збір неврологічних скарг, даних анамнезу захворювання, дослідження неврологічного статусу, оцінка вираженості моторних та немоторних симптомів ХП з використанням Уніфікованої шкали оцінки ХП Міжнародної спільноти рухових розладів – UPDRS, опитувальник для виявлення якості життя пацієнтів з ХП – PDQ-39);
- нейропсихологічне тестування (шкала МоСА – скрінінговий тест оцінювання когнітивних функцій, що допомагає у виявленні помірних когнітивних розладів та деменції, тест оцінки тривожності Zung, шкала апатії Starkstein, бостонський тест на стресостійкість, шкала депресії Бека, анкета оцінки нічного сну);
- нейрофізіологічне обстеження (КВП Р300);
- лабораторні дослідження (визначення у плазмі крові рівня  $\alpha$ -синуклеїну, ГПО, ГТ, 3-НТ та мелатоніну).

Серед факторів ризику ХП, які були окреслені в огляді літературі, у наших пацієнтів виявлено: сімейний анамнез – у 39,0 %, сільськогосподарська праця – 59,0 %, робота з важкими металами – 5,0 %, травматичні ураження голови – 2,0 %.

ХП I стадії за Хен-Яром діагностовано у 44,0 % пацієнтів (середній вік – 64,59  $\pm$  4,99 років). При неврологічному обстеженні у пацієнтів виявлені наступні симптоми: тремор верхніх кінцівок – у 100,0 % хворих (з них тремор правої



верхньої кінцівки у 89,0 % хворих, лівої – у 11,0 %), позитивний симптом Нойка – у 98,0 %, гіпомімія – 32,0 %, брадикінезія – 100,0 %.

ХП II стадії за Хен-Яром виявлено у 56,0 % пацієнтів (середній вік – 67,11 ± 5,57 років). У неврологічному статусі виявлені наступні симптоми: тремор верхніх кінцівок – у 100,0 % хворих, позитивний симптом Нойка – у 98,0 %, гіпомімія – 39,0 %, брадикінезія – 100,0 %.

Пацієнти, які брали участь у дослідженні, мали змішаний тип перебігу ХП. Середня тривалість моторних проявів захворювання на момент включення склала 1,68±0,53 років (1,16±0,30 років у пацієнтів з I стадією та 2,09±0,25 років у пацієнтів з II стадією ХП).

Проаналізовано вираженість немоторних аспектів повсякденного життя за I частиною шкали UPDRS. Дуже легкі когнітивні порушення виявлені у 25,0 % пацієнтів, легкі та помірні – у 59,0 % та 16,0 % відповідно. У пацієнтів не було галюцинацій та/або психотичної поведінки. За характеристиками цієї шкали депресія була відсутня у 36,0 % пацієнтів, дуже легку депресію мали 27,0 %, а легку та помірну – 19,0 % та 18,0 % хворих на ХП. Тривожні відчуття були відсутніми у 41,0 % пацієнтів. Дуже легку тривожність виявлено у 29,0 % хворих на ХП, легку та помірну – у 23,0 % та 7,0 % пацієнтів, відповідно. Апатії не виявлено у 48,0 % пацієнтів, дуже легка апатія була присутня у 15,0 % хворих, легка та помірна – у 23,0 % та 14,0 % відповідно. Проявів синдрому дофамінової дизрегуляції у пацієнтів основної групи не виявлено. На дуже легкі порушення сну скаржилося 13,0 % пацієнтів, легкі та помірні – 28,0 % і 19,0 % хворих на ХП, тяжкі – 18,0 %. Денна сонливість проявлялася у 58,0 % пацієнтів, з них у 29,0 % осіб основної групи – дуже легка, 21,0 % – легка, 8,0 % – помірна. Дуже легкі та легкі хворобливі й інші неприємні сенсорні відчуття мали 7,0 % та 18,0 % пацієнтів відповідно. У 7,0 % хворих виявлено дуже легке порушення сечовипускання, 8,0 % – незначні закрепи. Пацієнти основної групи скаржилися також і на головокружіння при зміні положення тіла (5,0 % – дуже легке, 17,0 % – легке, 13,0 % – помірне). У 41,0 % пацієнтів втома була присутньою, але не погіршувала якість виконання справ та



контакту з іншими людьми (дуже легка). Натомість, 25,0 % хворих на ХП мали легку втому, а помірну – 14,0 %.

При дослідженні результатів оцінювання відповідей на запитання опитувальника II частини шкали UPDRS «Моторні аспекти повсякденного життя» у 9,0 % пацієнтів виявлено дуже легкі порушення мовлення. Слинотечі, проблем з жуванням та ковтанням у пацієнтів основної групи не виявлено. Дуже легкі порушення прийому їжі помітили в себе 48,0 % пацієнтів, легкі та помірні – 23,0 % та 17,0 % відповідно. У 81,0 % хворих на ХП проблеми з одяганням були відсутніми, лише у 12,0 % виявлені дуже легкі порушення, а у 7,0 % – легкі. 9,0 % пацієнтів відзначали дуже легкі порушення у виконанні щоденних гігієнічних процедур. Почерк, натомість, змінився у 79,0 % пацієнтів: 71,0 % основної групи мали дуже легкі порушення, решта 8,0 % – легкі. При занятті хобі та іншій діяльності дуже легкі порушення були виявлені у 13,0 % пацієнтів, легкі – у 25,0 %, помірні – у 23,0 % хворих на ХП. На деякі утруднення у повороті в ліжку скаржилися 18,0 % пацієнтів. Дуже легкий тремор був присутнім у 48,0 % пацієнтів, легкий – у 23,0 %, помірний – у 29,0 % відповідно. Утруднення при вставанні з ліжка, сидіння автомобіля або пустаго крісла мали 35,0 % пацієнтів (17,0 % – дуже легкі, 18,0 % – легкі). У 89,0 % пацієнтів не було проблем з ходою та підтримкою рівноваги, лише 11,0 % хворих на ХП (усі мали II стадію захворювання) скаржилися на деяке уповільнення ходи, але вони не потребували використання допоміжних засобів. Лише 2,0 % пацієнтів основної групи відзначили у себе виникнення короточасних дуже легких застигань, після яких легко могли почати рух знову.

Під час аналізу результатів III частини шкали UPDRS «Дослідження рухових функцій» було виявлено наступні особливості. У 9,0 % хворих на ХП було виявлене дуже легке порушення мовлення у вигляді ослаблення модуляції або гучності голосу. 13,0 % пацієнтів мали дуже легке порушення виразності обличчя, 23,0 % – легке порушення. Дуже легка ригідність виявлена у 55,0 % пацієнтів, у 41,0 % – легка. При постукуванні пальцями дуже легке порушення було встановлено у 13,0 % пацієнтів, легке – у 28,0 % хворих на ХП. Ступінь порушення кистевих рухів



розподілилася наступним чином: дуже легкий – у 8,0 %, легкий – у 23,0 %, помірний – у 39,0 % хворих на ХП. Дуже легке порушення пронації-супінації кистей було виявлено у 15,0 % пацієнтів, легке – у 25,0 %, помірне – у 18,0 % пацієнтів. При постукуванні носком стопи у 13,0 % хворих на ХП мало місце дуже легке порушення, легке та помірне – у 18,0 % та 15,0 % хворих відповідно. Рухливість нижніх кінцівок була дуже легко погіршена у 11,0 % хворих, легко – у 13,0 % пацієнтів. При вставанні з крісла дуже легке та легке порушення було виявлено у 9,0 % та 12,0 % відповідно. Мінімальне погіршення ходи мали 18,0 % пацієнтів, легке – 21,0 %. Застигання та постуральної нестійкості виявлено не було. Дуже легке та легке погіршення пози було виявлено у 19,0 % та 21,0 % пацієнтів, 13,0 % мали помірне погіршення. Загальна спонтанність рухів у вигляді брадикінезії була дуже легко погіршена у 41,0 % пацієнтів, легко – у 38,0 %, помірно – у 21,0 % хворих. Постуральний тремор рук виявлено у 77,0 % пацієнтів (легкий – у 48,0 %, помірний – у 29,0 %), кінетичний – у 68,0 % пацієнтів (легкий – у 41,0 %, помірний – у 42,0 %). Амплітуда тремору спокою верхніх кінцівок варіювалася від 1 до 3 см у 31,0 % пацієнтів (легкий), від 3 до 10 см – у 67,0 % пацієнтів (помірний). Тремор спокою був присутнім протягом 26,0 % – 50,0 % усього часу огляду у 51,0 % хворих на ХП (легкий), протягом 51,0 % – 75,0 % усього часу огляду у 47,0 % пацієнтів (помірний). Моторних ускладнень відповідно до частини IV шкали UPDRS виявлено не було.

При аналізі показників I – III частин шкали UPDRS поетапно виявлено, що у пацієнтів на I та II стадіях ХП найбільш вираженими немоторними симптомами були помірні когнітивні порушення (56,82 % на I стадії та 77,27 % на II стадії ХП) та денна сонливість (40,9 % на I стадії та 51,75 % на II стадії ХП), моторними скаргами – дуже легкі порушення прийому їжі (52,27 % на I стадії та 44,64 % на II стадії ХП), зміна почерку (70,45 % на I стадії та 85,71 % на II стадії ХП) і тремор спокою (100% на обидвох стадіях ХП), моторними симптомами – ригідність (100 % на I та на II стадіях ХП), постуральний (45,45% на I стадії та 54,54 % на II стадії ХП) та кінетичний тремор рук (47,06 % на I стадії та 52,94 % на II стадії).



Лікування ХП пацієнтам з I та II стадією ХП проводилося відповідно до рекомендацій нового клінічного протоколу на основі настанови 00798 [144] та рекомендацій Міжнародної спільноти рухових розладів [146]. Жоден з пацієнтів не мав протипоказань до призначення базисної протипаркінсонічної терапії. Перелік обов'язкових засобів терапії ХП включав дігідрофенілаланін (леводопа) у комбінації з інгібітором декарбоксилази (карбідопа), агоністи дофаміну (праміпексол), інгібітори моноамінооксидази типу В (селегілін, разагілін у 6 пацієнтів зі 100), похідні адамантану (амантадин). Таким чином, 98% пацієнтів знаходилися на комбінованій протипаркінсонічній терапії.

Для оцінки клінічної, нейропсихологічної, нейрофізіологічної та біохімічної ефективності призначення медикаментозної та немедикаментозної терапії, пацієнти основної групи, які приймали базисну протипаркінсонічну терапію, були поділені на 4 підгрупи, залежно від схеми лікування:

- 1-а підгрупа (11 пацієнтів з I стадією, 12 – з II стадією захворювання) – пацієнти, які приймали цитиколін (Цераксон, виробництва Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія) дозою 1000 мг внутрішньовенно 10 днів, а потім 1000 мг перорально протягом 30 днів (n = 23);
- 2-а підгрупа (17 пацієнтів з I стадією, 12 – з II стадією захворювання) – пацієнти, яким було призначено проведення БЗЗ-тренінгів з 10-12 сеансів на курс з подальшою інструкцією проводити самостійні щоденні тренування для релаксації протягом 30 днів (n = 29);
- 3-я підгрупа (9 пацієнтів з I стадією, 15 – з II стадією захворювання) – пацієнти, які приймали цитиколін дозою 1000 мг внутрішньовенно 10 днів у поєднанні з проведенням БЗЗ-тренінгів, а далі приймали 1000 мг цитиколіну перорально та мали рекомендації проводити самостійні щоденні тренування для релаксації протягом 30 днів (n = 24);
- 4-а підгрупа (7 пацієнтів з I стадією, 17 – з II стадією захворювання) – підгрупа порівняння, пацієнти якої приймали лікування згідно з протоколу, але без використання цитиколіну та біоадаптивного управління (n = 24).

Дизайн дослідження наведено на рисунку 2.1 та у табл. Г.1, Г.2.

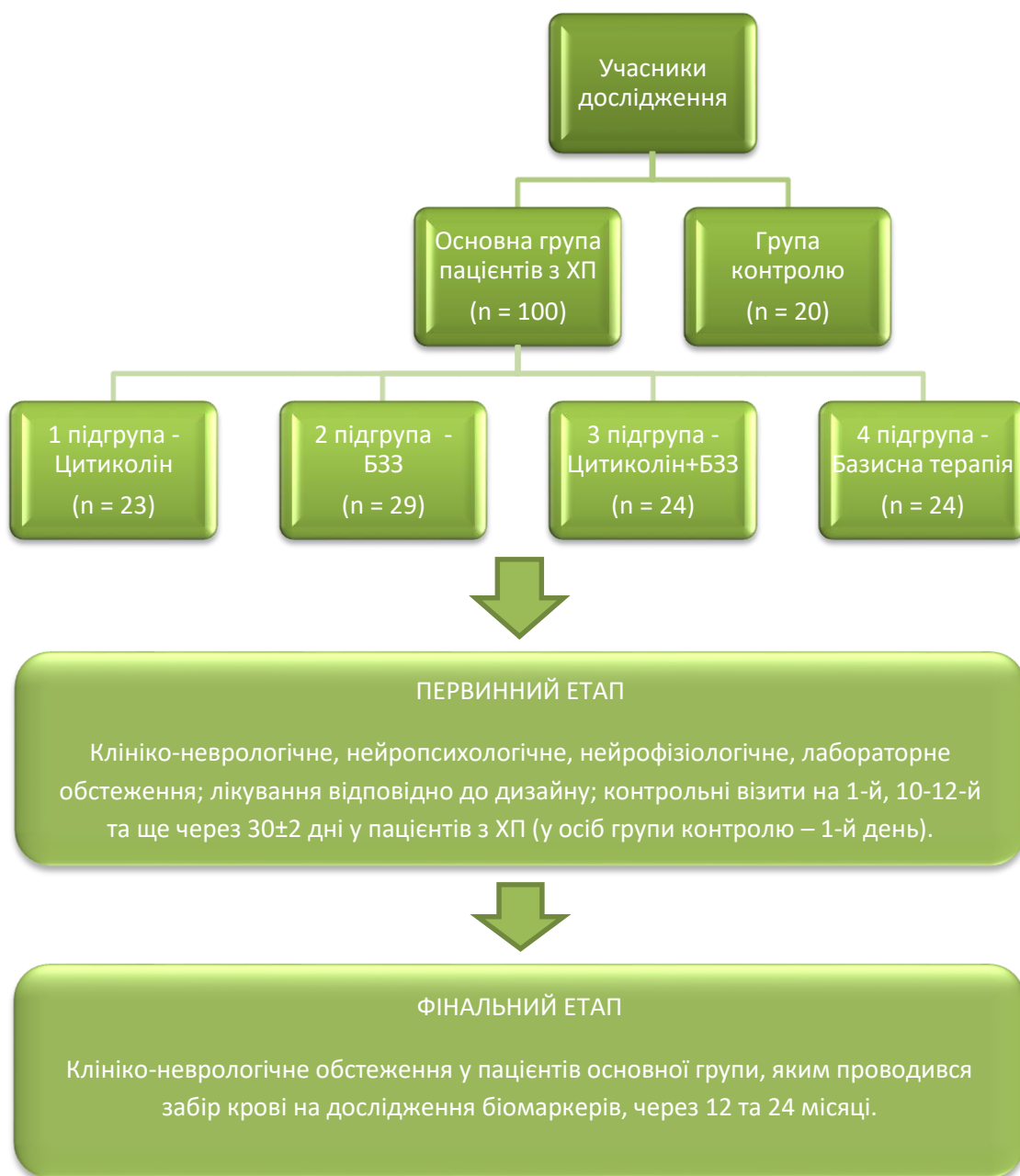


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Для проведення БЗЗ-терапії на програмно-апаратному комплексі «БОСЛАБ-професійний+» було обрано температурно-міографічний тренінг, який проходили пацієнти 2-ї та 3-ї підгруп, з метою самостійного навчання релаксації, оскільки цей вид тренінгу скерований на зменшення психофізіологічного навантаження шляхом зниження надмірної м'язової напруги. Біофідбек-тренінги проводилися особисто автором дослідження. Пацієнти не приймали психотропні препарати та не мали



шкідливих звичок. Для корекції психоемоційних розладів і досягнення максимально можливої для пацієнта релаксації температурно-міографічний тренінг проводився у лежачому положенні пацієнта з міографічними електродами на фронтальному м'язі, а температурний датчик фіксували на пальці руки. Пацієнту була дана інструкція сформувавши відчуття м'язового розслаблення та утримати його протягом 20 хвилин тренінгу. Для досягнення результату біофідбек-терапії пацієнту рекомендувалося вільне обрання та застосування різних стратегій створення позитивних образів, відчуттів, занурення в аутогенний стан під обраний ним фоновий звуковий супровід (шум моря, шум дощу, шум лісу або абсолютна тиша тощо). Якщо така техніка не спрацьовувала, пацієнту рекомендувалося застосовувати вправи, що допомагали сконцентруватися на поточному моменті і виконанні задачі. Так під час емоційних бур, які могли заважати пацієнту розслабитися, використовувалася техніка «заземлення», при якій пацієнт звертав увагу на свої думки та почуття, повільно притискаючи долоні до кущетки, глибоко дихав і далі перенаправляв увагу і включався у процес ауторелаксації. Якщо ж пацієнта зачіпали важкі думки та почуття, він використовував інструмент «відчеплення з гачка»: звертав увагу на це, усвідомлював, що вони відволікають його, подумки визнавав проблему та перенаправляв увагу на необхідне розслаблення на тлі обраного заздалегідь звукового супроводу. Тим пацієнтам, яким перелічені вище інструменти не допомогли досягнути мети, була надана рекомендація створити простір для важких думок і почуттів: звернути на них увагу, подумки назвати та дозволити ним бути. Вони були проінструктовані дозволити цим думкам та почуттям проходити крізь них, як погоді, що змінюється на небі, аби саме внутрішня боротьба з ними не відволікала від поставленої задачі та включення у релаксацію. Таким чином, підхід у наданні інструкцій був суто індивідуальним, враховуючи результати попереднього нейропсихологічного тестування та характерологічні особливості кожного пацієнта. При вдалій релаксації пацієнт чув сигнал апарату, що свідчило про наявність зворотного зв'язку, а графічне відображення м'язової напруги та релаксації реєструвалося на екрані монітору. Кожен сеанс БЗЗ-тренінгу був дозованим, індивідуальним, контрольованим



лікарем та заснованим на принципі заохочення вірно виконаних завдань, що і забезпечувало високу залученість до лікувального процесу та мотивування до подальших занять. По завершенню курсу БЗЗ-тренінгів пацієнтам були надані рекомендації щодо виконання самостійних щоденних тренувань для релаксації тривалістю 15-20 хвилин протягом 30 днів.

За час початкового етапу динамічного спостереження пацієнти були обстежені тричі: в перший день, через 10-12 днів (наприкінці парентерального прийому цитиколіну та сеансів БЗЗ-тренінгів) та ще через  $30 \pm 1$  днів (обов'язкове нейропсихологічне тестування та нейрофізіологічне обстеження – КВП Р300). Особи групи контролю були обстежені один раз. Дослідження вмісту  $\alpha$ -синуклеїну, ГТ, 3-НТ та мелатоніну у плазмі крові пацієнтів основної групи та групи контролю, а також активності ГПО у осіб групи контролю проводилося у перший день спостереження. Визначення активності ГПО у 1-й, 3-й та 4-й підгрупах пацієнтів ХП проводилося двічі – на початку та наприкінці динамічного спостереження. Для визначення предикторів несприятливих подій групу пацієнтів, у яких досліджувався вміст та активність біомаркерів першого забору крові, було запрошено на повторний візит з метою виявлення кінцевих точок через 12 та 24 місяці після завершення початкового етапу динамічного спостереження. Пацієнтам було проведено обстеження за шкалою UPDRS. По закінченню фінального етапу спостереження, а також при досягненні кінцевої точки пацієнти були виключені з дослідження.

## **2.2 Методи дослідження**

Усім пацієнтам було проведено комплексне клінічне дослідження у першій половині дня: вивчалися скарги хворих, анамнези захворювання та життя, рівень освіти, оцінювалися неврологічні симптоми та рівень якості життя. Включення пацієнтів у дослідження проводилося після оцінки соматичного та неврологічного статусів, нейропсихологічного тестування, нейрофізіологічного обстеження і верифікації клінічного діагнозу.





Проведено нейропсихологічне тестування пацієнтів та осіб групи контролю за наступними тестами, опитувальниками та шкалами: стан когнітивних функцій оцінювався за шкалою MoCA [147], рівень тривожності – за тестом Zung [148], апатії – за шкалою Starkstein [149], стресостійкості – за бостонським тестом [150], наявність депресивних розладів – за шкалою депресії Бека [151], порушення сну – за анкетною оцінкою нічного сну [152].

Дослідження слухових КВП Р300 було проведено автором особисто на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВІМ» у ситуації події, яка виникала випадково (“Odd-ball” paradigm), тобто в умовах впізнання об’єктом значимого рідкісного стимулу – тонового клацання (з частотою наповнення 2000 Гц) серед частих незначимих слухових стимулів (1000 Гц) з інтенсивністю стимулу 120 дБ, тривалістю у 50 мс. Стимули подавалися бінаурально та виникали у псевдовипадковій послідовності зі встановленою заздалегідь ймовірністю появи 30% для значимих та 70% для незначимих стимулів. Пацієнти та особи групи контролю були попередньо проінформовані про необхідність підрахунку звуків більш високого тону (2000 Гц), а тому під час дослідження рахували значимі стимули «про себе», перебуваючи із закритими очима у стані спокійного неспання, і тим самим підтримували високий рівень уваги. Запис дослідження проводився монополярно, з використанням референтних аурікулярних електродів А1-А2 за 24 каналами відповідно до міжнародної системи «10-20%». Враховуючи дані літератури, згідно з якими КВП Р300 максимально виявляється у лобово-центральної та тім’яних ділянках [153], для аналізу показників Р300 використовувалися відведення лобові відведення (F3, F4), центральні (С3, С4) та парієтальні відведення (Р3, Р4). Показниками для подальшого аналізу стали ЛП піків N2 та Р300. Для розрахунку вікових нормативних значень ЛП піків КВП Р300 використовувалася формула Р. Anderer et al. [154]: ЛП N2 = вік (у роках)\*0,37+200 мс; ЛП Р300 = вік (у роках)\*0,93+300 мс.

Для проведення лабораторних досліджень з 07:00 до 09:00 годин ранку натщесерце, за умов 12-годинного утримання від їжі проводився забір крові з ліктьової вени у вакуумні пробірки К2-EDTA (BD Vacutainer). Після



центрифугування зразків 0,5 мл супернативної плазми були переміщені у пробірки Епфендорфа по 1,5 мл та заморожені у температурному режимі  $-80^{\circ}\text{C}$  (National Lab Laboratory Chest Freezer ProfiLine). У подальшому було проведено імуноферментний аналіз (ELISA) всіх зразків для визначення концентрації  $\alpha$ -синуклеїну, активності ГПО, ГТ, вмісту 3-НТ та мелатоніну у плазмі крові учасників дослідження (набори Elabscience®). Усі реактиви використовувалися з дотриманням інструкцій виробника, які входили до набору.

Для визначення концентрації  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові пацієнтів з I та II стадіями ХП та осіб групи контролю використовували набір реактивів E-EL-H0983, ELISA Kit фірми Elabscience (США) з чутливістю 9,38 пг /мл, діапазоном вимірювання набору 15,63 – 1000 пг /мл (коефіцієнт варіації < 10%).

Для визначення активності ГПО у плазмі крові пацієнтів з I та II стадіями ХП та осіб групи контролю використовували набір реактивів E-EL-H5410, ELISA Kit фірми Elabscience (США) з чутливістю 18,75 пг /мл, діапазоном вимірювання набору 31,25 – 2000 пг /мл (коефіцієнт варіації < 10%).

Для визначення активності ГТ у плазмі крові пацієнтів з I та II стадіями ХП та осіб групи контролю використовували набір реактивів E-EL-H1340, ELISA Kit фірми Elabscience (США) з чутливістю 1,4 нг /мл, діапазоном вимірювання набору 2,34 – 150 нг /мл (коефіцієнт варіації < 10%).

Для визначення вмісту 3-НТ у плазмі крові пацієнтів з I та II стадіями ХП та осіб групи контролю використовували набір реактивів E-EL-H0040, ELISA Kit фірми Elabscience (США) з чутливістю 0,94 нг/мл, діапазоном вимірювання набору 1,56 – 100 нг /мл (коефіцієнт варіації < 10%).

Для визначення концентрації мелатоніну плазми крові пацієнтів з I та II стадіями ХП та осіб групи контролю використовували набір реактивів E-EL-H2016, ELISA Kit фірми Elabscience (США) з чутливістю 9,38 пг /мл, діапазоном вимірювання набору 15,63 – 1000 пг /мл (коефіцієнт варіації < 10%).

Визначення біологічних маркерів проводив фахівець клініко-діагностичної лабораторії Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету за умови особистої присутності



автора, з використанням стандартних методик та у суворій відповідності до інструкцій виробника.

### **2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження**

Для статистичного аналізу отриманих результатів було застосовано пакет програм Statistica 13.0 (StatSoftInk., №JPZ8041382130ARCN10-J, США) та MedCalc Version 19.5.3 (free trial, USA). Нормальність розподілу показників встановлювалася за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення  $M \pm SD$  або медіани та міжквартильного інтервалу  $Me$  ( $Q1$ ;  $Q3$ ) залежно від розподілу ознаки. Порівняння показників двох непов'язаних вибірок проводилось за критерієм Манна-Уїтні. Порівняння показників трьох пов'язаних вибірок проводилось за критерієм Фрідмана з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою непараметричного Т-критерію Вілкоксона. Для перевірки гіпотези про пропорції розподілу популяції використовували критерій  $\chi^2$ -квадрат Пірсона. Чутливість та специфічність біомаркерів ХП, а також визначення точок розподілу, були перевірені за допомогою ROC-аналізу з побудовою кривих операційних характеристик. Моноваріантні та мультिवаріантні моделі прогнозу були побудовані за допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса, ROC-аналіз було застосовано для визначення граничних значень кількісних факторів ризику. Достовірність міжгрупової різниці була розрахована за критеріями Гехана-Віллкоксона, Кокса-Мантела, а також log-rank тесту.

Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

# НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА І ТА ІІ СТАДІЙ ЗА ХЕН-ЯРОМ

### 3.1 Нейропсихологічні характеристики пацієнтів із хворобою Паркінсона І та ІІ стадій за Хен-Яром

Найбільш поширеними скаргами нейропсихологічного профілю у пацієнтів з ХП І та ІІ стадій стали порушення концентрації уваги (30 %), знижений фон настрою (22 %), надмірна емоційність та погіршення якості сну (по 12 % відповідно) (рис. 3.1). У 15 % пацієнтів виявлено самоусвідомлене порушення когнітивних функцій, характеристики якого можуть відповідати концепції суб'єктивного когнітивного дефіциту.

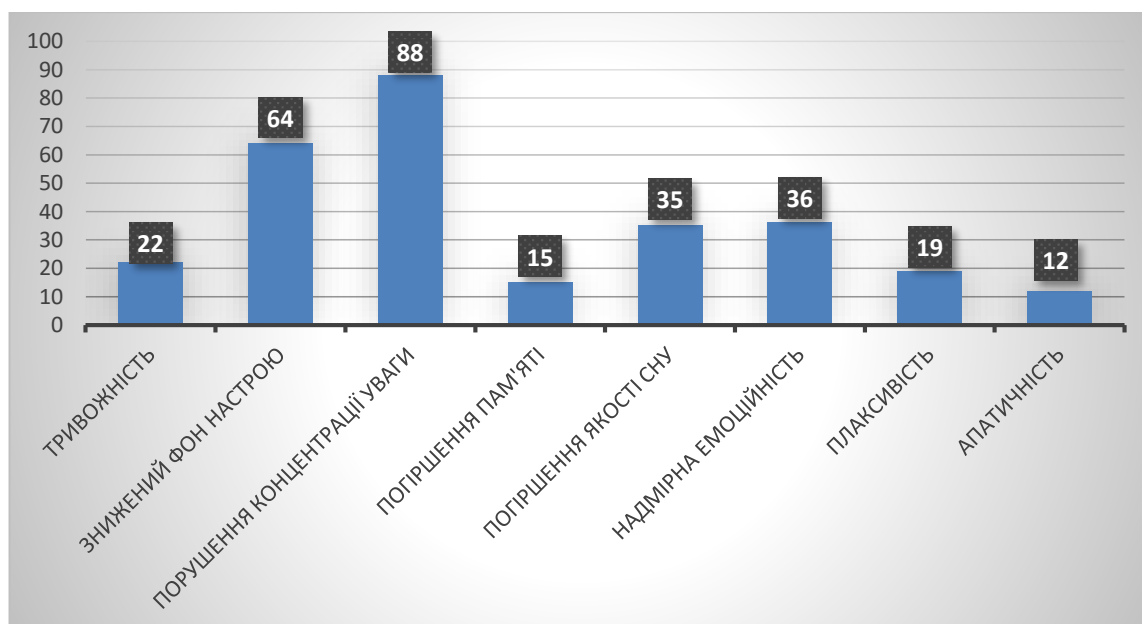


Рисунок 3.1 – Структура нейропсихологічних скарг пацієнтів з ХП І та ІІ стадій.

Проведено аналіз скарг залежно від стадій ХП. Знижений фон настрою та апатичність мали суттєву перевагу у структурі психоемоційних скарг у пацієнтів з



I стадією ХП, порівняно з аналогічними симптомами у пацієнтів з II стадією (79,55 % та 20,45 % у пацієнтів з I стадією порівняно з 51,79 % та 5,36 % у пацієнтів з II стадією відповідно), у той час, як на плаксивість скаржилися переважно пацієнти з II стадією (30,36 % проти 4,55 % у пацієнтів з I стадією). Зниження концентрації уваги відзначили пацієнти як на I, так і на II стадіях ХП (95,45 % на I та 82,14 % на II стадії ХП відповідно), але у відсотковому співвідношенні воно переважало у пацієнтів на I стадії захворювання ( $p = 0,042$ ) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Структура психоемоційних скарг у пацієнтів з I та II стадіями ХП відповідно до стадій захворювання, %

Психоемоційні скарги	ХП I стадії (n = 44)	ХП II стадії (n = 56)	p
Тривожність, %	22,72	21,43	> 0,05
Знижений фон настрою, %	79,55	51,79	0,004
Зниження концентрації уваги, %	95,45	82,14	0,042
Погіршення пам'яті, %	18,18	12,5	> 0,05
Погіршення якості сну, %	26,79	35,71	> 0,05
Надмірна емоційність, %	34,09	37,50	> 0,05
Плаксивість, %	4,55	30,36	0,001
Апатичність, %	20,45	5,36	0,021

Однак, відповідно до результатів тестування когнітивних функцій за шкалою МоСА, яка включає субтести «Пам'ять» та «Увага», ПКР було встановлено у 78 %



пацієнтів (42,31 % – пацієнти на I стадії, 57,69 % – пацієнти на II стадії ХП). У той же час лише у 9 % пацієнтів, які скаржилися на погіршення пам'яті, результати оцінювання когнітивних функцій знаходилися у межах нормативних значень, а у 82,82 % пацієнтів при наявності скарги на зниження концентрації уваги за даними нейропсихологічного тестування об'єктивного зниження активної уваги не підтверджено.

Усього було 78 пацієнтів з ПКР, з них 31 особа мала вищу освіту, 47 – середню спеціальну. Серед 22 пацієнтів з ХП, яким не було діагностовано ПКР згідно з показниками шкали МоСА, 8 осіб мали вищу освіту, 14 – середню спеціальну. Таким чином, встановлено, що розподіл пацієнтів за освітою не відрізнявся залежно від наявності чи відсутності КР ( $p > 0,05$ ). Середній вік пацієнтів з ПКР склав  $64,18 \pm 6,16$  років, без КР –  $66,51 \pm 5,15$  років відповідно ( $p > 0,05$ ). У переважної більшості пацієнтів з ПКР була виявлена II стадія ХП (57,69 % хворих).

Загальний бал за шкалою МоСА у пацієнтів з ХП був достовірно нижчим, ніж у осіб групи контролю (24,0 (23,0; 25,0) бали проти 26,0 (24,0; 29,0) балів відповідно,  $p = 0,001$ ), а у пацієнтів із II стадією ХП – нижчим, ніж у хворих із I стадією ХП (23,0 (22,0; 25,0) бали проти 24,0 (24,0; 25,5) балів відповідно,  $p = 0,016$ ).

Проведено детальний аналіз виконання субтестів за шкалою МоСА.

Правильно накреслити ламану лінію згідно з попередньою інструкцією змогли 40,9 % хворих на ХП I ст. та 26,79 % з ХП II ст. ( $p = 0,069$ ).

Охайно змалювати куб змогли 90,9 % пацієнтів з I стадією ХП та 89,29 % пацієнтів з II стадією ( $p = 0,079$ ).

Правильно намалювати годинник (з контуром, усіма цифрами на циферблаті та вірно розташованими стрілками) змогли 84,09 % пацієнтів з I стадією ХП та 62,5 % – з II стадією ( $p = 0,001$ ).

Назвали усіх трьох тварин 90,90 % пацієнтів з I стадією ХП та 96,43 % пацієнтів з II стадією ( $p = 0,485$ ).

Правильно повторили числа у прямому та зворотному порядку 75 % пацієнтів з ХП на I стадії та 80,36 % пацієнтів на II стадії захворювання ( $p = 0,852$ ).

Вірну реакцію щодо називання літер визначено у 90,90 % пацієнтів на I стадії ХП та у 94,64 % пацієнтів на II стадії захворювання ( $p = 0,309$ ).

При виконанні завдання на послідовне віднімання: без помилок зробили 4-5 віднімання 84,09 % пацієнтів з I стадією ХП та 98,21 % пацієнтів з стадією ХП ( $p = 0,203$ ).

Правильно повторили 2 речення 81,82 % пацієнтів на I стадії ХП та 87,5 % – на II стадії ( $p = 0,791$ ).

За субтестом «Швидкість мовлення» 11 і більше слів назвали 72,73 % пацієнтів з I стадією ХП та 66,07 % – з II стадією ( $p = 0,16$ ).

Субтест «Абстракція» успішно виконали і отримали 2 бали 75 % пацієнтів на I стадії ХП та 73,21 % – на II стадії захворювання ( $p = 0,331$ ); пацієнтів, які би не назвали жодного правильного узагальнення не виявлено.

При відкладеному повторенні правильно усі 5 слів без підказок назвали 2 пацієнтів (1 з I стадією ХП та 1 пацієнт з II стадією), жодного слова не назвали 5 пацієнтів на I стадії ХП та 12 пацієнтів на II стадії захворювання. Однак, після підказок (називання категорії та надання множинного вибору) 5 слів згадали 66 % пацієнтів з I стадією ХП та 54 % пацієнтів із II стадією захворювання.

Правильно орієнтованими у часі та на місцевості були 93,18 % пацієнтів з I стадією ХП та 96,43 % з II стадією захворювання ( $p = 0,136$ ).

Таким чином, незважаючи на доведену відмінність у медіанних значеннях шкали MoCA в бік зменшення балу відповідно до прогресування ХП по стадії, деталізований аналіз субтестів виявив достовірно гірший результат у пацієнтів з II стадією у субтесті «Малювання годинника». Найгіршим за виконанням субтестом стало «Відкладене повторювання» для пацієнтів як I, так і II стадії ХП.

Проведено детальний аналіз психоемоційного стану пацієнтів.

Відповідно до результатів оцінювання рівню тривожності пацієнтів з ХП за тестом Zung, тривожні розлади мали 46% хворих (32,61 % з I стадією та 67,39 % з II стадією ХП); з них тривожність легкого та середнього ступеню виявлено у 78,26



% пацієнтів, тяжкого – у 17,39 % пацієнтів. Вираженість тривожності у пацієнтів основної групи була достовірно вищою, ніж у осіб групи контролю (44,0 (36,5; 48,0) бали проти 30,0 (28,0; 34,0) балів,  $p < 0,001$ ). Загальний показник рівню тривожності у пацієнтів на II стадії ХП був вищим за аналогічний показник у пацієнтів на I стадії захворювання ( $p = 0,031$ ), але обидва показники однаково відповідали рівню тривожності легкого та середнього ступеню (табл. 3.2). Клінічно значуща апатія за шкалою Starkstein була виявлена у 48 % пацієнтів, з них I стадію ХП мали 37,5 % пацієнтів, II стадію – 62,5 %; її вираженість була достовірно вищою, ніж у осіб групи контролю (13,0 (7,5; 18,0) балів проти 7,5 (5,5; 11,0) балів,  $p = 0,005$ ). Незважаючи на те, що пацієнтів з клінічно значущою апатією було виявлено більше у підгрупі з II стадією захворювання, загальний бал за шкалою Starkstein не був у них достовірно вищим, ніж у пацієнтів на I стадії ХП (табл. 3.2). Стресостійкість була зниженою у 47 % пацієнтів ( $p = 0,05$ ), з них 48,94 % мали I стадію ХП, 51,06 % – II стадію захворювання, а також була вищою у осіб групи контролю, ніж у пацієнтів з ХП (20,0 (18,5; 23,5) балів проти 30,0 (23,5; 39,5) балів,  $p < 0,001$ ). Депресивні порушення були достовірно більш вираженими у пацієнтів з ХП, ніж у осіб групи контролю (13,0 (9,5; 20,5) балів проти 7,0 (4,5; 10,0) балів,  $p < 0,001$ ), та були виявлені у 34 % пацієнтів; з них легку депресію за шкалою Бека мали 23,52 % пацієнтів з I стадією ХП та 2,94 % пацієнтів з II стадією, депресію середньої тяжкості діагностували у 58,82 % пацієнтів серед усієї групи хворих на ХП з депресивними порушеннями, з них 50 % пацієнтів мали I стадію ХП та 50 % пацієнтів II стадію захворювання. Тяжку депресію за шкалою Бека діагностували у 14,71 % пацієнтів (співвідношення представлене серед усіх пацієнтів з виявленими депресивними порушеннями), з них у 60 % на I стадії ХП та у 40 % пацієнтів на II стадії; хворих проконсультував психіатр. Загалом порушення сну мали 79 % пацієнтів на ранніх стадіях ХП, їхня вираженість анкетною оцінювання нічного сну у них була більшою, ніж у осіб контрольної групи (18,0 (16,0; 21,5) балів проти 21,0 (19,5; 22,5) балу,  $p = 0,025$ ). З них легкі порушення нічного сну за анкетною оцінювання нічного сну встановили у 50,63 % хворих на ХП (серед цієї підгрупи 55 % пацієнтів були із I стадією ХП та 45 % пацієнтів – із II стадією ХП), а значні





порушення сну мали 49,39 % пацієнтів (серед них 38,46 % із I стадією ХП та 61,54 % пацієнтів із II стадією ХП). Достовірних відмінностей між показниками стресостійкості за бостонським тестом, депресивних порушень за шкалою депресії Бека та розладами сну за анкетною оцінювання нічного сну у пацієнтів на I та II стадіях ХП не було виявлено (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Показники психоемоційного стану пацієнтів залежно від стадії ХП, в балах, Me (Q25; Q75)

Загальний бал	ХП I стадії (n = 44)	ХП II стадії (n = 56)	p
Тест Zung	42,5 (35,5; 45,0)	45,0 (37,5; 54,0)	0,031
Шкала Starkstein	13,0 (7,0; 16,0)	14,0 (9,0; 18,0)	0,341
Бостонський тест	33,0 (25,5; 40,0)	29,0 (22,5; 39,0)	0,158
Шкала Бека	13,0 (9,5; 22,5)	14,0 (9,5; 19,0)	0,886
Анкета оцінки нічного сну	18,0 (17,0; 21,0)	19,0 (14,0; 22,5)	0,834

Проведено аналіз даних за структурою психоемоційних симптомів. Відповідно до результатів статистичної обробки показників, встановлено достовірну різницю між кількістю пацієнтів з тривожністю на I та II стадіях захворювання на користь збільшення показника виявленості серед пацієнтів II стадії (табл. 3.3).



Таблиця 3.3 – Структура психоемоційних симптомів у пацієнтів з I та II стадіями ХП відповідно до стадій захворювання (серед загальної кількості пацієнтів, включених у дослідження, по стадіях), %

Психоемоційні симптоми	ХП I стадії (n = 44)	ХП II стадії (n = 56)	p
Тривожність, %	34,09	55,36	0,034
Апатія, %	40,91	53,58	0,208
Знижена стресостійкість, %	52,28	42,86	0,349
Депресивні порушення, %	31,82	35,71	0,554
Порушення сну, %	84,09	75,00	0,268

*Висновки до підрозділу 3.1.* Таким чином, у пацієнтів на ранніх стадіях ХП об'єктивно встановлено погіршення когнітивних функцій за даними шкали МоСА зі статистично достовірним зниженням загального балу порівняно з показниками групи контролю, співставної за віком, статтю та рівнем освіти. У пацієнтів із II стадією ХП бал оцінки когнітивних функцій став достовірно нижчим, ніж у хворих із I стадією ХП (23,0 (22,0; 25,0) бали проти 24,0 (23,0; 25,5) балів відповідно,  $p = 0,016$ ). Найбільш ураженим доменом когнітивних функцій, незалежно від стадії, стала пам'ять (невиконання субтесту у 97,73 % пацієнтів I стадії ХП та у 98,21 % пацієнтів на II стадії захворювання). Деталізований аналіз субтестів виявив достовірно гірший результат у пацієнтів з II стадією у субтесті «Малювання годинника». Вираженість нейропсихологічних розладів у пацієнтів основної групи також була достовірно вищою, ніж у осіб групи контролю. Пацієнти на II стадії ХП мали вищий рівень тривожності, ніж особи із I стадією захворювання (45,0 (37,5; 54,0) балів проти 42,5 (35,5; 45,0) балів відповідно,  $p = 0,031$ ).

### 3.2 Дослідження когнітивних викликаних потенціалів Р300 у пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром

Нейрофізіологічне обстеження було проведено усім пацієнтам основної групи. Було обстежено 100 пацієнтів з ХП I та II стадій (основної групи), серед них 77 жінок та 23 чоловіки. Середній вік осіб основної групи –  $66,00 \pm 5,44$  років. Серед обстежених пацієнтів основної групи хворих з I стадією ХП було 44, II стадією – 56. Групу контролю склали 20 осіб (15 жінок і 5 чоловіків). Середній вік осіб групи контролю –  $64,35 \pm 5,45$  років.

Результати дослідження показників КВП Р300, які відповідають за сприйняття значимого звукового сигналу (N2) та прийняття рішення до його підрахунку (Р300), в основній та контрольній групах наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Показники КВП Р300 у осіб основної та контрольної групи, Me (Q25; Q75)

Відведення	Основна група (n = 100)	Контрольна група (n = 20)	p
1	2	3	4
ЛП N2, мс			
F3	258,0 (232,5; 288,0)	237,5 (211,5; 255,0)	0,005
F4	255,0 (231,5; 283,5)	225,0 (200,0; 257,0)	0,004
C3	256,0 (228,0; 282,5)	235,5 (205,5; 254,5)	0,005
C4	258,5 (228,0; 283,5)	227,0 (203,0; 255,0)	0,005
C4	258,5 (228,0; 283,5)	227,0 (203,0; 255,0)	0,005
P3	255,5 (228,5; 283,5)	233,5 (211,5; 255,0)	0,006
P4	250,0 (232,5; 279,5)	231,5 (211,0; 254,0)	0,008
ЛП Р300, мс			
F3	357,0 (332,0; 393,0)	322,5 (303,0; 333,0)	< 0,001
F4	349,5 (328,0; 384,5)	327,0 (302,0; 345,0)	0,002
C3	350,0 (327,5; 386,5)	320,5 (306,0; 330,0)	< 0,001

## Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
C4	353,0 (327,0; 387,0)	322,0 (309,0; 336,0)	< 0,001
P3	353,5 (320,5; 387,0)	316,0 (299,5; 329,0)	< 0,001
P4	353,0 (328,0; 393,0)	324,5 (298,0; 333,0,)	< 0,001

У пацієнтів з ХП тривалість ЛП N2 та ЛП P300 була довшою порівняно з показниками осіб контрольної групи (табл. 3.4). При прогресуванні стадії ХП спостерігалось достовірне подовження ЛП N2 у відведеннях F3 і F4 та ЛП P300 у відведеннях F3, F4, C3, C4 і P3. (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Показники КВП P300 у пацієнтів залежно від стадії ХП, Me (Q25; Q75)

Відведення	ХП I ст. (n = 44)	ХП II ст. (n = 56)	p
ЛП N2, мс			
F3	246,0 (222,0; 272,0)	266,0 (243,5; 290,5)	0,018
F4	241,0 (225,5; 268,5)	266,0 (235,5; 293,0)	0,020
C3	249,5 (224,5; 272,0)	271,0 (229,5; 288,0)	0,087
C4	244,0 (224,5; 278,0)	264,0 (232,0; 286,5)	0,124
P3	242,0 (229,5; 271,0)	264,0 (228,0; 289,0)	0,079
P4	249,0 (223,0; 270,0)	256,0 (237,5; 289,0)	0,163
ЛП P300, мс			
F3	337,0 (323,0; 360,0)	373,5 (347,0; 398,0)	< 0,001
F4	336,0 (320,0; 355,0)	364,0 (337,0; 400,0)	< 0,001
C3	339,0 (320,5; 364,0)	371,0 (334,5; 398,0)	0,002
C4	335,0 (321,0; 375,5)	365,0 (336,0; 396,5)	0,014
P3	340,0 (318,0; 370,0)	367,0 (329,5; 393,5)	0,022
P4	339,5 (323,0; 393,0)	368,5 (336,0; 393,0)	0,060

Перевищення вікових значень ЛП N2 спостерігалось у 81% пацієнтів, ЛП P300 – у 46 % хворих на ХП (визначених за P. Anderer et al., 1996). Таким чином більш виражених змін зазнав показник ЛП N2 (впізнання та диференціювання стимулу). Подовження його тривалості встановлено у 34 % пацієнтів із I стадією ХП та 47 % пацієнтів із II стадією ХП. Подовження ЛП P300 понад нормативних вікових значень виявлено у 15 % пацієнтів на I стадії ХП та у 31 % пацієнтів на II стадії захворювання (рис. 3.2). Незважаючи на те, що у 55 % пацієнтів контрольної групи, співставної з основною за віком, статтю та рівнем освіти, також спостерігалось перевищення вікових значень ЛП N2 (11 осіб з 20), різниця між кількістю таких пацієнтів в основній та контрольній групах є статистично достовірною ( $p = 0,012$ ), тому можна стверджувати, що погіршення впізнавання та диференціювання стимулу є більш притаманним пацієнтам з ХП.

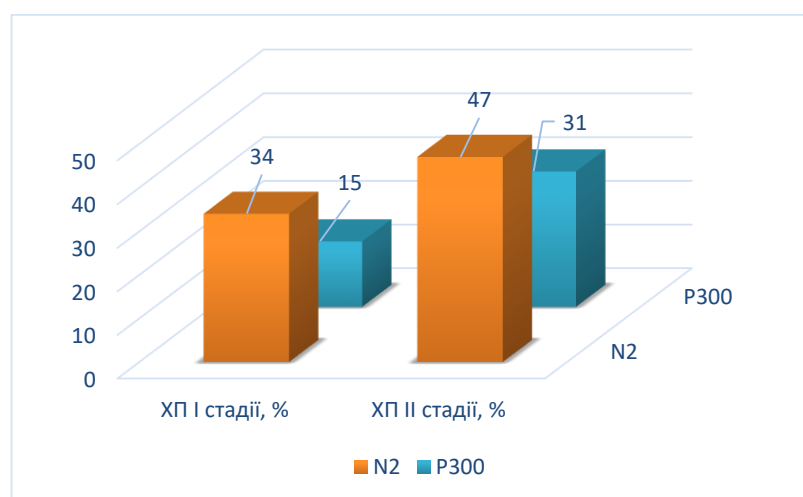


Рисунок 3.2 – Питома вага пацієнтів із перевищенням вікових значень ЛП N2 та ЛП P300 залежно від стадії ХП, %.

Достовірних відмінностей у тривалості ЛП N2 та ЛП P300 залежно від наявності КР у вивчених відведеннях не встановлено, хоча найближчими до достовірного збільшення показників у підгрупі пацієнтів з ХП I та II стадій із КР виявилися значення ЛП N2 у відведеннях P4 ( $p = 0,054$ ), P3 ( $p = 0,062$ ) та F3 ( $p = 0,085$ ) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Показники КВП Р300 у пацієнтів з I та II стадіями ХП залежно від наявності КР, Ме (Q25; Q75)

Відведення	Без КР (n = 22)	КР (n = 78)	p
1	2	3	4
ЛП N2, мс			
F3	248,0 (222,0; 264,0)	258,0 (234,0; 291,0)	0,085
F4	251,0 (231,0; 262,0)	259,5 (232,0; 286,0)	0,322
C3	245,0 (222,0; 272,0)	257,5 (228,0; 288,0)	0,247
C4	242,0 (231,0; 277,0)	261,0 (228,0; 286,0)	0,244
P3	238,5 (228,0; 268,0)	260,0 (231,0; 288,0)	0,062
P4	239,5 (220,0; 268,0)	254,5 (237,0; 286,0)	0,054
ЛП Р300, мс			
F3	344,5 (322,0; 382,0)	360,0 (332,0; 398,0)	0,157
F4	344,5 (325,0; 371,0)	353,0 (330,0; 387,0)	0,464
C3	339,5 (316,0; 376,0)	350,0 (328,0; 388,0)	0,254
C4	342,0 (322,0; 371,0)	354,0 (327,0; 387,0)	0,714
P3	342,0 (312,0; 375,0)	353,3 (326,0; 393,0)	0,249
P4	345,0 (322,0; 369,0)	358,5 (329,0; 395,0)	0,202

При детальному аналізі взаємозв'язку між наявністю психоемоційних симптомів та погіршенням нейрофізіологічних показників КВП Р300 виявлено наступні особливості.

Достовірний зв'язок між загальним рівнем тривожності за тестом Zung, апатії за шкалою Starkstein, розладу сну за анкетною оцінкою нічного сну, стресостійкості за бостонським тестом, депресивних розладів за шкалою Бека та показниками ЛП N2 та ЛП Р300 у пацієнтів із ХП I та II стадій відсутній ( $p > 0,05$ ). Середні показники ЛП N2 пацієнтів на ранніх стадіях ХП з підвищеним рівнем тривожності ( $n = 46$ ) суттєво не відрізняються від показників пацієнтів без тривожних розладів ( $n = 54$ )



(224,60 (223,31 – 225,53) мс проти 224,60 (223,31 – 225,53) відповідно,  $p = 0,969$ ). Аналогічно не відрізняються показники ЛП Р300 (361,85 (358,59 – 364,17) мс проти 361,85 (358,59 – 364,17) мс відповідно,  $p = 0,942$ ). Наявність апатії за шкалою Starkstein у пацієнтів на ранніх стадіях ХП ( $n = 48$ ) так само не вплинула на показники ЛП N2 (224,42 (223,31 – 225,53) мс проти 224,79 (223,31 – 225,72) мс у пацієнтів без апатії відповідно,  $p = 0,833$ ) та ЛП Р300 (361,38 (358,59 – 364,17) мс проти 362,31 (358,59 – 361,64) мс у пацієнтів без апатії відповідно,  $p = 0,769$ ). Розлади сну, відповідно до результатів за анкетною оцінкою нічного сну, також не мали суттєвого впливу на показники ЛП N2 (224,42 (223,31 – 225,53) мс у 79 пацієнтів з порушенням сну проти 224,79 (222,94 (222,94 – 225,90) мс у 21 пацієнта без порушень сну відповідно,  $p = 0,666$ ) та ЛП Р300 (361,38 (358,59 – 364,17) мс проти 362,31 (357,66 – 365,10) мс відповідно,  $p = 0,685$ ) у пацієнтів із ХП I та II стадій. Зниження стресостійкості за бостонським тестом та наявність депресивних розладів вище пограничної клінічної депресії за шкалою Бека достовірно не пов'язані з пролонгацією ЛП N2 (224,79 (223,31 – 225,16) мс у 47 пацієнтів зі зниженою стресостійкістю проти 224,42 (223,31 – 225,90) мс у 53 пацієнтів із нормальною стресостійкістю відповідно,  $p = 0,779$ ; 224,79 (223,68 – 225,90) мс у 34 пацієнтів з суттєвими депресивними розладами проти 224,42 (223,31 – 225,53) мс у 66 пацієнтів без суттєвих депресивних розладів,  $p = 0,531$ ) та ЛП Р300 у пацієнтів на ранніх стадіях ХП (362,31 (358,59 – 363,24) мс у пацієнтів зі зниженою стресостійкістю проти 361,38 (358,59 – 365,10) мс у пацієнтів із нормальною стресостійкістю відповідно,  $p = 0,833$ ; 362,31 (359,52 – 365,10) мс у пацієнтів з суттєвими депресивними розладами проти 361,38 (358,59 – 364,17) мс у пацієнтів без суттєвих депресивних розладів,  $p = 0,483$ ).

Отже, виявлені психоемоційні симптоми у пацієнтів із ХП I та II стадій достовірно не вплинули на виконання пацієнтами завдання під час нейрофізіологічного обстеження когнітивних функцій.

*Висновки до підрозділу 3.2.* Таким чином, у пацієнтів на ранніх стадіях ХП об'єктивно встановлено достовірне подовження ЛП N2 та ЛП Р300, порівняно з аналогічними показниками осіб контрольної групи, співставної за віком, статтю та



рівнем освіти, в усіх вивчених відведеннях ( $p < 0,05$ ). На відміну від пацієнтів I стадії, у хворих на II стадії ХП виявлено достовірне подовження ЛП N2 у відведеннях F3 і F4 та ЛП P300 у відведеннях F3, F4, C3, C4 і P3.

Основні положення цього розділу опубліковані в 1-й статті [195] та 1-й тезі [198].



## РОЗДІЛ 4

### ВИЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА І ТА ІІ СТАДІЙ ЗА ХЕН-ЯРОМ

#### 4.1 Особливості вмісту $\alpha$ -синуклеїну, мелатоніну, маркерів оксидативного та нітрозативного стресу у пацієнтів з хворобою Паркінсона І та ІІ стадій за Хен-Яром

Дослідження біомаркерів у плазмі крові було проведено 67 пацієнтам із І та ІІ стадіями ХП та 20 особам групи контролю. Співвідношення жінок до чоловіків у групі контролю (15/20) було подібним до показнику в основній групі (52/67) ( $p = 0,86$ ). Середній вік пацієнтів з ХП та осіб групи контролю склав  $64,35 \pm 1,22$  та  $64,35 \pm 5,45$  років відповідно. Із І стадією захворювання було 25 пацієнтів, 42 пацієнти мали ІІ стадію.

Концентрація  $\alpha$ -синуклеїну в плазмі крові пацієнтів з ХП була достовірно вищою, ніж у осіб групи контролю ( $p = 0,001$ ), та не залежала від стадії захворювання (табл. 4.1). Більше того, площа під ROC-кривою (AUC) рівня  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові склала 0,736 (95% довірчий інтервал 0,630 – 0,825; за оптимальним критерієм порогове значення = 70,388 пг/мл, чутливість – 94,03%, специфічність – 45%;  $p = 0,002$ ), що свідчить про надійність  $\alpha$ -синуклеїну в якості плазмового маркеру ХП на ранніх стадіях захворювання (рис. 4.1).

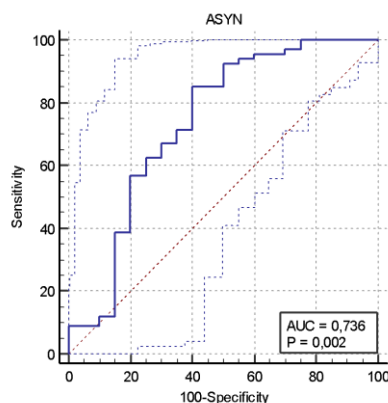


Рисунок 4.1 – Площа під ROC-кривою (AUC) рівня  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові.

Натомість, відсутня достовірна різниця між рівнем мелатоніну плазми крові у пацієнтів з ХП та осіб групи контролю, а також у хворих на ХП I та II стадій (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники концентрації  $\alpha$ -синуклеїну та мелатоніну у групах пацієнтів, Me (Q25; Q75)

Групи учасників дослідження	$\alpha$ -синуклеїн, пг/мл	Мелатонін, пг/мл
Основна група (n = 67) <sup>1</sup>	146,90 (98,75; 261,21)	100,37 (73,52; 116,84)
Пацієнти з ХП I стадії (n = 25) <sup>2</sup>	118,00 (88,40; 47,62)	93,87 (77,25; 115,84)
Пацієнти з ХП II стадії (n = 42) <sup>3</sup>	177,82 (108,34; 261,21)	102,47 (66,72; 116,84)
Група контролю, (n = 20) <sup>4</sup>	78,83 (53,34; 118,99)	106,26 (95,44; 122,26)
p <sup>1-4</sup>	0,001	0,139
p <sup>2-3</sup>	0,315	0,984



Проведено дослідження антиоксидантної та нітрозативної активностей у плазмі крові пацієнтів з ХП. Активність ГПО у пацієнтів з I та II стадіями ХП була достовірно нижчою, ніж у осіб групи контролю ( $p < 0,001$ ) та була вищою на I стадії захворювання, порівняно з показниками пацієнтів II стадії ( $p = 0,003$ ), що можливо свідчило про активацію системи антиоксидантного захисту у пацієнтів на I стадії ХП. Однак, активність ГТ, концентрація 3-НТ у плазмі крові пацієнтів з ХП суттєво не відрізнялися від аналогічних показників групи контролю (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Показники концентрації антиоксидантної активності та нітрузуючого стресу у групах пацієнтів, Me (Q25; Q75)

Групи учасників дослідження	Показники антиоксидантної активності		Показники нітрузуючого стресу
	ГПО, пг/мл	ГТ, нг/мл	3-НТ, нг/мл
Пацієнти з ХП (n = 67) <sup>1</sup>	313,17 (282,93; 328,63)	197,07 (149,02; 217,72)	11,82 (9,22; 14,73)
ХП I стадії (n = 25) <sup>2</sup>	325,94 (300,40; 344,76)	205,75 (171,32; 217,76)	11,82 (9,80; 13,27)
ХП II стадії (n = 42) <sup>3</sup>	302,42 (280,57; 319,11)	187,45 (145,27; 214,90)	11,74 (8,75; 15,30)
Група контролю (n = 20) <sup>4</sup>	371,64 (332,33; 407,26)	180,52 (134,64; 195,78)	13,45 (10,81; 16,89)
p <sup>1-4</sup>	<0,001	0,093	0,084
p <sup>2-3</sup>	0,003	0,285	0,751

Для оцінки взаємозв'язку між концентрацією та активністю біомаркерів плазми крові 67 пацієнтів із ХП I та II стадій, яким проводилося відповідне біохімічне дослідження маркерів, і вираженістю моторних симптомів захворювання було використано та ретельно проаналізовано показники III частини шкали UPDRS «Дослідження рухових функцій».



Серед пацієнтів встановлено наявність дуже легкого порушення мовлення у вигляді ослаблення модуляції або гучності голосу у 9 (13,43 %) пацієнтів з ХП; 12 (17,91 %) пацієнтів мали дуже легке порушення виразності обличчя, 52 пацієнти – дуже легку ригідність (77,61 %), 15 – легку (22,39 %). При постукуванні пальцями дуже легке порушення виявлено у 10 пацієнтів підгрупи (14,93 %), легке – у 13 (19,40 %). Ступінь порушення кистевих рухів у пацієнтів з ХП розподілилася наступним чином: дуже легкий – у 6 осіб (8,96 %), легкий – у 21 пацієнта (31,34 %), помірний – у 16 хворих на ХП (43,24 %). Дуже легке порушення пронації-супінації кистей було виявлено у 11 пацієнтів (16,42 %), легке – у 22 (32,84 %), помірне – у 13 пацієнтів (19,40 %). При постукуванні носком стопи у 12 хворих на ХП мало місце дуже легке порушення (17,91 %), легке та помірне – у 8 (11,94 %) та 8 (11,94 %) хворих відповідно. Рухливість нижніх кінцівок була дуже легко погіршена у 11 хворих цієї підгрупи (16,42 %), легко – у 13 пацієнтів (19,40 %). При вставанні з крісла дуже легке та легке порушення було виявлено у 9 (13,42 %) та 12 (17,91 %) відповідно. Мінімальне (дуже легке) погіршення ходи мали 10 пацієнтів (14,93 %), легке – 13 (19,40 %). Застигання та постуральної нестійкості не було виявлено. Дуже легке та легке погіршення пози було виявлено у 12 (17,91 %) та 21 (31,34 %) пацієнтів, 13 мали помірне погіршення (19,40 %). Загальна спонтанність рухів у вигляді брадикінезії була дуже легко погіршена у 30 (44,78 %) пацієнтів, легко – у 27 (40,30 %), помірно – у 10 (14,92 %) хворих. Постуральний тремор рук виявлено у 51 (76,12 %) пацієнта, з них легкий – у 30 осіб (44,78 %), помірний – у 21 особи (31,34 %); кінетичний – також у 51 хворого (76,12 %), з них легкий – у 29 (43,25 %), помірний – у 22 (32,84 %). Амплітуда тремору спокою верхніх кінцівок варіювалася від 1 до 3 см у 30 (44,78 %) пацієнтів (легкий), від 3 до 10 см – у 21 (31,34 %) пацієнта (помірний). Тремор спокою був присутнім протягом 26 % – 50 % усього часу огляду у 30 (44,78 %) хворих на ХП (легкий), протягом 51 % – 75 % усього часу огляду у 21 (31,34 %) пацієнта (помірний).

Статистично достовірного взаємозв'язку між концентрацією біомаркерів, активністю антиоксидантних ферментів плазми крові та вираженістю моторних проявів ХП на I та II стадіях захворювання (за сумою балів III частини шкали



UPDRS «Дослідження рухових функцій») не виявлено ( $p > 0,05$ ). Проте концентрація  $\alpha$ -синуклеїну ( $p = 0,009$ ) та активність ГПО ( $p = 0,042$ ) у пацієнтів з ХП з когнітивними порушеннями є вищими порівняно з аналогічними показниками у хворих на ХП зі збереженими когнітивними функціями (табл. 4.3). Натомість статистично достовірної різниці у активності ГТ і концентрації 3-НТ у групах пацієнтів з I та II стадіями ХП залежно від наявності когнітивних розладів не було виявлено (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Концентрація  $\alpha$ -синуклеїну, показників антиоксидантної активності, нітрозуючого стресу та мелатоніну у пацієнтів з ХП залежно від наявності когнітивних розладів, Me (Q25; Q75)

Групи	$\alpha$ -синуклеїн, пг/мл	Показники антиоксидантної активності		Показники нітрозуючого стресу	Мелатонін, пг/мл
		ГПО, пг/мл	ГТ, нг/мл	3-НТ, нг/мл	
Відсутні КР (n = 18)	100,31 (74,09; 244,01)	322,58 (310,48; 330,64)	192,25 (142,50; 223,79)	11,43 (9,80; 16,12)	89,39 (77,25; 132,29)
Наявні КР (n = 49)	184,94 (116,65; 261,60)	302,42 (278,23; 326,61)	197,07 (154,09; 214,91)	11,84 (9,19; 13,29)	101,83 (72,38; 113,12)
p	0,009	0,042	0,961	0,708	0,994

Також відсутня статистично достовірна різниця активностей ГПО, ГТ та концентрації 3-НТ,  $\alpha$ -синуклеїну та мелатоніну у плазмі крові у групах пацієнтів із клінічно значущою апатією та без неї, зі збереженою та зниженою стресостійкістю (табл. 4.4)



Таблиця 4.4 – Концентрація  $\alpha$ -синуклеїну, показників антиоксидантної активності, нітрозуючого стресу та мелатоніну у пацієнтів з ХП залежно від наявності та вираженості апатії та рівню стресостійкості, Me (Q25; Q75)

Групи	$\alpha$ -синуклеїн, пг/мл	Показники антиоксидантної активності		Показники нітрозуючого стресу	Мелатонін, пг/мл
		ГПО, пг/мл	ГТ, нг/мл	3-НТ, пн/мл	
Апатія відсутня (n = 38)	145,98 (97,18; 261,20)	311,83 (279,57; 330,65)	203,31 (161,23; 217,25)	11,87 (9,58; 16,99)	94,13 (74,99; 132,29)
Апатія наявна (n = 29)	168,84 (103,73; 247,62)	314,52 (297,72; 321,91)	184,77 (145,55; 217,76)	11,32 (8,75; 14,31)	104,28 (72,38; 113,12)
p	0,854	0,909	0,737	0,414	0,975
Стресостійкість висока/нормальна (n = 39)	163,17 (90,23; 273,06)	303,76 (278,23; 330,65)	201,14 (145,27; 222,12)	11,89 (9,50; 16,99)	94,38 (73,51; 140,42)
Знижена стресостійкість (n = 28)	122,99 (102,80; 244,26)	316,87 (298,39; 327,29)	195,72 (163,25; 212,71)	11,23 (8,53; 12,78)	102,33 (72,49; 110,69)
p	0,804	0,409	0,854	0,172	0,554

Аналогічно відповідно до результатів статистичного аналізу показників пацієнтів на ранніх стадіях ХП при депресивних розладах відмінностей у концентраціях  $\alpha$ -синуклеїну, мелатоніну та активності маркерів антиоксидантної активності і нітрозуючого стресу не було знайдено (табл. 4.5).



Таблиця 4.5 – Концентрація  $\alpha$ -синуклеїну, показників антиоксидантної активності, нітрозуючого стресу та мелатоніну у пацієнтів з ХП залежно від наявності та вираженості депресивних розладів, Me (Q25; Q75)

Групи	$\alpha$ -синуклеїн, пг/мл	Показники антиоксидантної активності		Показники нітрозуючого стресу	Мелатонін, пг/мл
		ГПО, пг/мл	ГТ, нг/мл	3-НТ, нг/мл	
Депресивні розлади відсутні (n = 16) <sup>1</sup>	224,69 (104,76; 306,47)	306,45 (280,24; 333,67)	180,73 (141,99; 216,49)	10,91 (8,46; 16,14)	101,19 (74,26; 125,06)
Помірні зміни у настрої та погранична клінічна депресія (n = 30) <sup>2</sup>	177,82 (105,16; 247,24)	304,77 (282,93; 326,61)	203,31 (167,09; 214,91)	11,77 (9,22; 13,29)	91,26 (66,72; 113,14)
Помірна та важка депресія (n = 21) <sup>3</sup>	118,00 (83,11; 223,33)	316,53 (299,06; 325,94)	197,07 (149,02; 217,76)	12,06 (10,16; 14,31)	101,83 (87,42; 109,61)
$p^{1-2}$	0,482	0,871	0,454	0,827	0,526
$p^{1-3}$	0,239	0,491	0,796	0,826	0,667
$p^{2-3}$	0,182	0,581	0,818	0,679	0,842

При аналізі відмінностей активностей ГПО, ГТ та концентрації 3-НТ у плазмі крові пацієнтів з I та II стадіями ХП залежно від ступеню вираженості тривожності було встановлено статистично достовірне зниження ГТ плазми крові у пацієнтів із ХП I та II стадій з тривожністю ( $p = 0,002$ ) порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без неї. Натомість було виявлено статистично достовірне підвищення



рівню 3-НТ ( $p = 0,029$ ) та мелатоніну ( $p = 0,046$ ) у пацієнтів з помірною тривожністю порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без тривожності (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Концентрація  $\alpha$ -синуклеїну, показників антиоксидантної активності, нітрозуючого стресу та мелатоніну у пацієнтів з ХП залежно від наявності підвищеного рівню тривожності, Me (Q25; Q75)

Групи	$\alpha$ -синуклеїн, пг/мл	Показники антиоксидантної активності		Показники нітрозуючого стресу	Мелатонін, пг/мл
		ГПО, пг/мл	ГТ, нг/мл	3-НТ, нг/мл	
Відсутня (n = 31)	145,06 (98,75; 308,41)	311,83 (279,57 – 330,65)	203,31 (161,23 – 217,25)	11,87 (9,58 – 16,99)	87,11 (61,26; 109,72)
Помірна (n = 31)	155,03 (99,45; 244,26)	314,52 (297,72 – 321,91)	184,77 (145,55 – 217,76)	11,32 (8,75 – 14,31)	106,87 (87,59; 124,98)
p	0,485	0,909	0,002	0,029	0,046

У пацієнтів з ХП без порушень сну було виявлено статистично достовірне підвищення концентрації 3-НТ в плазмі крові порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з цими порушеннями ( $p = 0,014$ ). Пацієнти із порушеннями сну були поділені на групи з помірними та вираженими порушеннями сну відповідно до результатів тестування. При подальшому зіставленні показників пацієнтів із помірними та вираженими порушеннями сну виявлено статистично достовірне підвищення концентрації 3-НТ в плазмі крові у пацієнтів без порушень сну порівняно з групою пацієнтів з вираженими порушеннями сну ( $p = 0,011$ ). Але рівень 3-НТ у плазмі крові пацієнтів без порушень сну суттєво не відрізнявся від аналогічного показника групи пацієнтів з помірними порушеннями сну, а концентрація 3-НТ у останніх, в свою чергу, також не мала суттєвих відмінностей





з рівнем 3-НТ у пацієнтів з вираженими порушеннями сну. Рівень мелатоніну плазми крові був достовірно нижчим у пацієнтів з ХП з розладами сну порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без порушень сну, а останній суттєво відрізнявся від показника у пацієнтів з вираженими порушенням сну (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Показники концентрації антиоксидантних ферментів ГПО і ГТ та 3-НТ у хворих на хворобу Паркінсона залежно від клінічних проявів, Me (Q25; Q75)

Групи	$\alpha$ -синуклеїн, пг/мл	Показники антиоксидантної активності		Показники нітрозуючого стресу	Мелатонін , пг/мл
		ГПО, пг/мл	ГТ, нг/мл	3-НТ, нг/мл	
Порушення сну відсутні (n = 18) <sup>1</sup>	128,97 (81,83; 291,71)	307,12 (268,82; 344,09)	170,57 (130,46; 212,60)	12,82 (11,55; 18,72)	124,98 (77,25; 159,78)
Наявні порушення сну (n = 49) <sup>2</sup>	163,17 (103,73; 247,62)	314,52 (293,68; 326,61)	201,14 (167,09; 217,72)	11,16 (9,14; 13,13)	93,87 (66,72; 109,00)
Помірні порушення сну (n = 24) <sup>3</sup>	166,00 (103,51; 267,33)	316,87 (301,10; 328,63)	205,73 (169,20; 217,49)	11,14 (9,54; 15,02)	100,93 (71,59; 113,13)
Виражені порушення сну (n = 25) <sup>4</sup>	123,86 (103,73; 241,29)	311,16 (278,23; 317,88)	197,07 (161,23; 217,76)	11,16 (8,31; 12,11)	92,13 (66,72; 104,28)
$p^{1-2}$	0,538	0,821	0,177	0,014	0,017
$p^{1-3}$	0,453	0,656	0,158	0,073	0,124
$p^{1-4}$	0,596	0,980	0,331	0,011	0,007
$p^{3-4}$	0,739	0,234	0,624	0,352	0,293



При ретельному аналізі показників пацієнтів з ХП, які мали порушення сну, встановлено більшу вираженість тривожних розладів (45,0 (39,0 – 54,0) балів проти 37,5 (29,0 – 53,0) балів за тестом Zung,  $p = 0,049$ ) та меншу концентрацію мелатоніну плазми крові, ніж у пацієнтів з ХП без порушень сну (93,87 (66,72 – 109,00) пг/мл проти 124,98 (77,25 – 159,78) пг/мл,  $p = 0,017$ ).

Таким чином, виявлені при аналізі зіставлень біомаркери мають взаємозв'язок саме з немоторними проявами ХП.

*Висновки до підрозділу 4.1.* При дослідженні активності біомаркерів виявлено статистичне достовірне підвищення концентрації  $\alpha$ -синуклеїну у плазмі крові пацієнтів з ХП, порівняно з особами групи контролю ( $p = 0,001$ ), а сам протеїн, відповідно до результатів ROC-аналізу, можна вважати достовірним маркером захворювання. Встановлено достовірне зниження активності антиоксидантного ферменту ГПО у пацієнтів з I та II стадіями ХП, порівняно з особами групи контролю ( $p < 0,001$ ) з підвищенням його активності у пацієнтів на I стадії захворювання ( $p = 0,003$ ), що, можливо, свідчить про активацію системи антиоксидантного захисту у хворих на I стадії ХП. Виявлено достовірне підвищення концентрації  $\alpha$ -синуклеїну ( $p = 0,009$ ) та зниження активності ГПО ( $p = 0,042$ ) у пацієнтів з ХП з когнітивними порушеннями порівняно з аналогічними показниками у хворих зі збереженими когнітивними функціями. Встановлено статистично достовірне зниження ГТ плазми крові у пацієнтів із ХП I та II стадій з тривожністю ( $p = 0,002$ ) порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без неї, а також статистично достовірне підвищення рівню 3-НТ ( $p = 0,029$ ) та мелатоніну ( $p = 0,046$ ) у пацієнтів з помірною тривожністю порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без тривожності. У пацієнтів з ХП без порушень сну було виявлено статистично достовірне підвищення концентрації 3-НТ в плазмі крові порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з цими порушеннями ( $p = 0,014$ ). При більш детальному аналізі було встановлено статистично достовірне підвищення концентрації 3-НТ в плазмі крові у пацієнтів без порушень сну порівняно з групою пацієнтів з вираженими порушеннями сну ( $p = 0,011$ ). Рівень мелатоніну плазми крові був достовірно нижчим у пацієнтів з ХП з розладами сну порівняно з

аналогічним показником у пацієнтів без порушень сну ( $p = 0,017$ ), а останній суттєво відрізнявся від показника у пацієнтів з вираженими порушенням сну ( $p = 0,007$ ). Однак у пацієнтів з ХП, які мали порушення сну, встановлено достовірно більшу вираженість тривожних розладів ( $p = 0,049$ ) та водночас меншу концентрацію мелатоніну плазми крові, ніж у пацієнтів з ХП без порушень сну ( $p = 0,017$ ).

#### **4.2 Прогностичне значення біохімічних показників у пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром**

Медіана спостереження за пацієнтами становила 730 днів, мінімальна кількість днів спостереження – 365 днів, максимальна – 731 день. Кінцевими точками вважали прогресування стадії ХП. Пацієнти, яким проводилося біохімічне дослідження ( $n = 67$ ), приймали базисну протипаркінсонічну терапію, призначену на початковому етапі динамічного спостереження, без змін дозування препаратів. Додаткової нейропротективної терапії та біофідбек-терапії під контролем лікаря (виконавця дослідження) на цей етап динамічного спостереження призначено не було, однак 19 пацієнтів, які проходили курс БЗЗ-тренінгів на початковому етапі дослідження під контролем лікаря, періодично займалися ауторелаксацією в домашніх умовах за наданими інструкціями для самостійного опрацювання з використанням вже набутих ними навичок після очного курсу по завершенню початкового етапу. За період спостереження зареєстровано 25 кінцевих точок, що склало 37,31 %, з них 12 виявлені наприкінці 12 місяців (365 – 366 днів) фінального етапу динамічного спостереження, 13 – через 24 місяці (728 – 731 день). Аналіз частоти кінцевих точок залежно від стадії ХП не виявив достовірної різниці між досліджуваними групами (52 % пацієнтів на I стадії (13/25) проти 28,57 % пацієнтів на II стадії (12/42), log-rank test:  $p = 0,245$ ). Враховуючи те, що за показником кількості кінцевих точок між групами пацієнтів з ХП на I та II стадіях захворювання достовірної статистичної різниці не виявлено, подальший аналіз даних для



з'ясування предикторів несприятливих подій у цій когорті пацієнтів проводився з урахуванням показників усіх осіб, незалежно від стадії ХП (n = 67).

Для виявлення чинників, з якими асоціювалося прогресування стадії ХП, було побудовано регресійну модель пропорційних ризиків Кокса. У результаті моноваріантного аналізу даних лише плазмова концентрація  $\alpha$ -синуклеїну асоціювалася з підвищенням відносного ризику несприятливої події (b = 0,001 (коефіцієнт бета, що демонструє вплив предиктора на функцію ризику); SE = 0,0005 (стандартна похибка); p = 0,014; Exp(b) = 1,001 (прогнозована зміна ризику при зміні значення незалежної змінної на одиницю); 95 % CI of Exp(b) = 1,0002 – 1,00021 (95% довірчий інтервал для Exp(b))). Оскільки цей фактор носив кількісний характер, з метою визначення його граничних значень було проведено ROC-аналіз. Точкою розподілу показника плазмової концентрації  $\alpha$ -синуклеїну став показник у 223,329 пг/мл. Однак, площа під кривою (AUC) склала 0,588; p = 0,213; 95% довірчий інтервал 0,461 – 0,707 (рис. 4.4). Таким чином, незважаючи на доведену прогностичну цінність плазмової концентрації  $\alpha$ -синуклеїну, визначення достовірної точки розподілу показника на підставі наявних даних є неможливим.

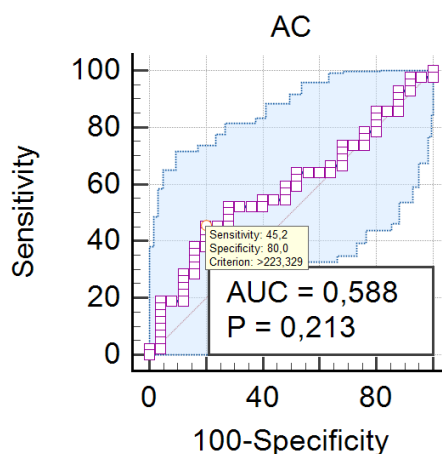


Рисунок 4.4 – Точка розподілу (criterion) плазмової концентрації  $\alpha$ -синуклеїну  $\leq$  223,329 пг/мл; чутливість (sensitivity) – 80 %, специфічність (specificity) – 45,24 %.



Несприятливі події у вигляді прогресування стадії ХП не асоціювалися з віком та статтю пацієнтів, плазмовими концентраціями 3-НТ, мелатоніну, ГСТ, та ГПО (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Моноваріантні моделі Кокса (вік, стать та плазмові концентрації біомаркерів у пг/мл) у пацієнтів на ранніх стадіях ХП

Коваріанта	b	SE	p	Exp(b)	95 % CI of Exp(b)
Вік	-0,051	0,027	0,053	0,951	0,902 – 1,002
Стать	-0,096	0,197	0,627	0,826	0,382 – 1,785
3-НТ	0,011	0,031	0,716	1,011	0,951 – 1,075
Мелатонін	-0,002	0,003	0,475	0,997	0,992 – 1,004
ГСТ	0,002	0,003	0,527	1,002	0,996 – 1,008
ГПО	-0,002	0,004	0,593	0,998	0,990 – 1,005

Також, відповідно до моноваріантного аналізу, прогресування стадії ХП не асоціювалося з наявністю когнітивних порушень (показники ЛП N2/P300 та шкали МоСА), тривожних (тест Zung) та депресивних розладів (шкала Бека), порушень сну (анкета оцінки нічного сну), апатії (шкала Starkstein) та зниженням стресостійкості (Бостонський тест) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Моноваріантні моделі Кокса (нейрофізіологічні та нейропсихологічні показники) у пацієнтів на ранніх стадіях ХП

Коваріанта	b	SE	p	Exp(b)	95 % CI of Exp(b)
1	2	3	4	5	6
ЛП N2	0,054	0,197	0,785	1,113	0,515 – 2,405
ЛП P300	-0,074	0,154	0,629	0,861	0,469 – 1,579
Когнітивні розлади (шкала МоСА)	0,199	0,188	0,289	1,490	0,713 – 3,144

## Продовження таблиці 4.9

1	2	3	4	5	6
Тривожні розлади	0,086	0,156	0,583	1,187	0,644 – 2,186
Депресивні розлади	-0,189	0,181	0,296	0,684	0,336 – 1,394
Порушення сну	0,057	0,181	0,753	1,120	0,550 – 2,280
Апатія	0,057	0,156	0,717	1,120	0,606 – 2,068
Зниження стресостійкості	0,107	0,159	0,503	1,237	0,663 – 2,312

Враховуючи те, що прогресування стадії ХП може виникнути в результаті поєданого впливу багатьох чинників, важливе значення має побудова багатofакторної моделі для визначення відносних ризиків такої несприятливої події. До мультivarіантної моделі увійшли показники: вік, стать, плазмова концентрація  $\alpha$ -синуклеїну (АС), мелатоніну, 3-НТ, ГСТ та ГПО, наявність у пацієнтів когнітивних розладів (показники ЛП N2/P300 та шкали MoCA), тривожних (тест Zung) і депресивних розладів (шкала Бека), порушень сну (анкета оцінки нічного сну), апатії (шкала Starkstein) та зниженої стресостійкості (Бостонський тест). Така модель виявилася неефективною ( $p = 0,2543$ ), але у ній статистично доведеними факторами ризику несприятливої події стала наявність у пацієнтів з ранніми стадіями ХП депресивних розладів ( $p = 0,04$ ) та плазмова концентрація 3-НТ ( $p = 0,0314$ ) (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Мультivarіантна модель (вік, концентрація біомаркерів плазми крові у пг/мл та нг/мл, наявність нейропсихологічних розладів) у пацієнтів на ранніх стадіях ХП

Загальна модель	
1	2
Нульова модель 2-логарифмічної правдоподібності	302,197
Повна модель 2-логарифмічної правдоподібності	284,036
Хі-квадрат	18,160



Продовження таблиці 4.10

1					2
Ступінь вільності					15
Рівень значущості					0,2543
<b>Коефіцієнти та стандарти похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	p	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Вік	-0,06694	0,03418	0,0502	0,9352	0,8746 – 1,0000
Стать	-0,2634	0,4776	0,5813	0,7685	0,3014 – 1,9594
АС	0,0006595	0,0006479	0,3087	1,0007	0,9994 – 1,0019
Мелатонін	-0,01153	0,006368	0,0701	0,9885	0,9763 – 1,0009
3-НТ	0,1393	0,06474	0,0314	1,1495	1,0125 – 1,3050
ЛП N2	0,1051	0,4706	0,8232	1,1108	0,4417 – 2,7938
ЛП P300	0,3869	0,4111	0,3466	1,4724	0,6579 – 3,2956
Когнітивні розлади (шкала MoCA)	-0,5638	0,4505	0,2108	0,5690	0,2353 – 1,3760
Тривожні розлади	-0,02469	0,5138	0,9617	0,9756	0,3564 – 2,6710
Депресивні розлади	0,9798	0,4781	0,0404	2,6639	1,0436 – 6,7988
Порушення сну	0,3526	0,4968	0,4779	1,4227	0,5373 – 3,7673
Апатія	0,3124	0,4797	0,5149	1,3667	0,5337 – 3,4995
Зниження стресостійкості	0,5251	0,5209	0,3135	1,6906	0,6090 – 4,6930

З усіх вивчених параметрів вік, плазмова концентрація  $\alpha$ -синуклеїну (АС), наявність когнітивних розладів за шкалою MoCA та депресивних розладів за



шкалою Бека разом сформували статистично достовірну мультिवаріантну модель ( $p = 0,0374$ ). Однак, лише вік та плазмова концентрація  $\alpha$ -синуклеїну (АС) стали у рамках цієї моделі доведеними факторами ризику несприятливої події (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Мультिवаріантна модель (вік, плазмова концентрація  $\alpha$ -синуклеїну (АС) у пг/мл, наявність нейропсихологічних розладів) у пацієнтів на ранніх стадіях ХП

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель 2-логарифмічної правдоподібності					302,197
Повна модель 2-логарифмічної правдоподібності					292,013
Хі-квадрат					10,184
Ступінь вільності					4
Рівень значущості					0,0374
<b>Коефіцієнти та стандарти похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	p	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Вік	-0,05817	0,02804	0,0380	0,9435	0,8930 – 0,9968
АС	0,001089	0,0004947	0,0277	1,0011	1,0001 – 1,0021
Когнітивні розлади (шкала МоСА)	-0,5085	0,3884	0,1905	0,6014	0,2809 – 1,2877
Депресивні розлади	0,4447	0,3664	0,2249	1,5599	0,7607 – 3,1988

Враховуючи попередній результат, було побудовано двофакторну (вік та плазмова концентрація  $\alpha$ -синуклеїну) модель для визначення відносних ризиків прогресування стадії ХП. Незважаючи на її достовірність ( $p = 0,0277$ ), фактор віку в цій моделі виявився недоведеним (табл. 4.12).



Таблиця 4.12 – Двоваріантна модель (вік, плазмова концентрація  $\alpha$ -синуклеїну (АС) у пг/мл) у пацієнтів на ранніх стадіях ХП

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель 2-логарифмічної правдоподібності					302,197
Повна модель 2-логарифмічної правдоподібності					295,024
Хі-квадрат					7,172
Ступінь вільності					2
Рівень значущості					0,0277
<b>Коефіцієнти та стандарти похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	p	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Вік	-0,04800	0,02694	0,0748	0,9531	0,9041 – 1,0048
АС	0,001126	0,0004821	0,0196	1,0011	1,0002 – 1,0021

*Висновки до підрозділу 4.2.* Таким чином, з усіх досліджених предикторів лише плазмова концентрація  $\alpha$ -синуклеїну виявилася достовірним фактором ризику прогресування ХП, незалежно від віку або наявності когнітивних та депресивних розладів, що були виявлені за допомогою нейропсихологічних тестувань. Однак, враховуючи недостовірність граничних показників, необхідно проведення подальших наукових досліджень.

Основні положення цього розділу опубліковані в 2-х статтях [75, 197].

## РОЗДІЛ 5

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЦИТИКОЛІНУ ТА МЕТОДУ БІОАДАПТИВНОГО УПРАВЛІННЯ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА І ТА ІІ СТАДІЙ ЗА ХЕН-ЯРОМ

#### 5.1 Вплив терапії цитиколіном на нейропсихологічні, нейрофізіологічні та біохімічні показники пацієнтів із хворобою Паркінсона І та ІІ стадій за Хен-Яром

З метою дослідження клініко-нейропсихологічної, нейрофізіологічної та біохімічної ефективності призначеної терапії в динаміці обстежено 100 пацієнтів з І та ІІ стадіями ХП, які отримували лікування захворювання відповідно до рекомендацій нового клінічного протоколу на основі настанови 00798 [144], та були розподілені на 4 підгрупи: пацієнти 1-ої підгрупи ( $n = 23$ ) на додаток до основної протипаркінсонічної терапії приймали цитиколін (середній вік –  $65,26 \pm 3,11$ ); 2-ої ( $n = 29$ ) – проходили курс БЗЗ-тренінгів (середній вік –  $64,97 \pm 6,77$ ); 3-ої ( $n = 24$ ) – приймали цитиколін та проходили курс БЗЗ-тренінгів (середній вік –  $67,04 \pm 4,59$ ); 4-ої ( $n = 24$ ) склали підгрупу порівняння та отримували лише базисну протипаркінсонічну терапію (середній вік –  $66,92 \pm 6,13$ ). Підгрупи пацієнтів були співставні за віком, статтю, рівнем освіти, стадією ХП.

За даними нейропсихологічного тестування, когнітивні функції та нейропсихологічний стан пацієнтів з ХП, які отримували лікування цитиколіном (1-ша підгрупа), покращилися у динаміці спостереження, порівняно з показниками групи порівняння (4-та підгрупа).

У пацієнтів 1-ї підгрупи достовірно знизилась кількість скарг на тривожність (30,43 % проти 8,69 %,  $p = 0,043$ ), зниження фону настрою (60,87 % проти 21,74 %,  $p = 0,012$ ), порушення концентрації уваги (100 % проти 30,43 %,  $p = 0,001$ ) та погіршення пам'яті (43,48 % проти 8,69 %,  $p = 0,018$ ), якості сну (65,22 % проти

21,74 %,  $p = 0,012$ ). При порівнянні динаміки показників когнітивних функцій за шкалою MoCA було виявлено наступні особливості. За критерієм Фрідмана, який дозволив проаналізувати показники трьох візитів у динаміці, встановлено достовірне покращення когнітивних функцій як у пацієнтів 1-шої підгрупи ( $p < 0,001$ ), які склали основну підгрупу у даному випадку, так і у 4-ї ( $p = 0,001$ ), яка склала підгрупу порівняння. Однак, при більш детальному аналізі було виявлено, що, на відміну від основної підгрупи, показники шкали MoCA у пацієнтів підгрупи порівняння не покращилися, якщо порівнювати бали 1-го та 3-го візитів ( $p = 0,087$ ). До того ж показники когнітивних функцій у 1-шої підгрупи були достовірно вищими вже на 2-му візиті ( $p = 0,002$ ) та покращилися на 3-му ( $p < 0,001$ ), на відміну від балів підгрупи порівняння в аналогічний період спостереження (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Динаміка показників когнітивних функцій у пацієнтів з I та II стадіями ХП при лікуванні цитиколіном, у балах, Me (Q25; Q75)

Підгрупи	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	$p^{1-2}$	$p^{1-3}$
Основна (n = 23)	23,0 (22,0; 24,0)	27,0 (26,0; 28,0)	28,0 (27,0; 29,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Порівняння (n = 24)	24,0 (21,5; 25,0)	24,5 (23,5; 26,0)	24,0 (23,0; 25,0)	0,001	0,007	0,087
$p^*$	0,297	0,002	< 0,001			

Примітка.  $p^*$  – за критерієм Манна-Уїтні.

Аналогічні результати спостерігаються і в контексті порівняння вираженості тривожних розладів у динаміці лікування пацієнтів основної підгрупи та підгрупи порівняння: рівень тривожності знижувався з кожним наступним візитом в 1-шій підгрупі ( $p = 0,001$ ), але залишився незмінним у період з 1-ї по 40-ву добу спостереження у 4-й підгрупі ( $p = 0,225$ ), хоча й знизився на 10-ий день ( $p = 0,018$ ). Показники рівня тривожності у 1-шої підгрупи також покращилися на 3-му візиті



( $p < 0,001$ ), на відміну від балів підгрупи порівняння в аналогічний період спостереження (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Динаміка показників рівня тривожності у пацієнтів з I та II стадіями ХП при лікуванні цитиколіном, у балах, Me (Q25; Q75)

Підгрупи	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>
Основна (n = 23)	39,0 (36,0; 44,0)	36,0 (32,0; 44,0)	33,0 (29,0; 40,0)	< 0,001	0,001	0,001
Порівняння (n = 24)	44,5 (36,0; 50,5)	38,5 (36,0; 42,5)	42,5 (34,5; 46,0)	0,051	0,018	0,225
p*	0,070	0,054	< 0,001			

Примітка. p\* – за критерієм Манна-Уїтні.

Вираженість апатії у пацієнтів основної підгрупи достовірно знизилася на останню добу спостереження (з 11,0 (7,0; 15,0) балів на 1-му візиті до 8,0 (3,0; 13,0) балів на 3-му візиті,  $p = 0,013$ ), чого не спостерігалось у пацієнтів підгрупи порівняння (11,5 (7,0; 16,0) балів проти 13,5 (8,5; 16,5) балів,  $p = 0,299$ ) та була нижчою, ніж у пацієнтів 4-ї підгрупи на 40-ову добу спостереження (8,0 (3,0; 13,0) балів у пацієнтів основної підгрупи проти 13,5 (8,5; 16,5) балів у пацієнтів підгрупи порівняння,  $p = 0,008$ ).

Стресостійкість пацієнтів основної підгрупи (29,0 (18,0; 35,0) балів) послідовно покращувалася з кожним наступним візитом (25,0 (18,0; 32,0) балів на 2-му візиті та 22,0 (17,0; 31,0) бали на 3-му візиті,  $p < 0,001$ ) та була достовірно вищою на останню добу спостереження, ніж у пацієнтів підгрупи порівняння (22,0 (17,0; 31,0) бали проти 27,0 (22,5; 39,0) балів основної підгрупи,  $p = 0,024$ ).

При співставленні балів оцінки якості нічного сну у пацієнтів основної підгрупи та підгрупи порівняння також виявлено послідовне покращення показників основної підгрупи (1-й візит – 18,0 (16,0; 21,0) балів, 2-й візит – 20,0



(18,0; 22,0) балів, 3-й візит – 23,0 (20,0; 24,0) бали,  $p < 0,001$ ). Встановлено достовірне покращення якості нічного сну у хворих основної підгрупи на останню добу спостереження, порівняно з аналогічними показниками пацієнтів підгрупи порівняння (23,0 (20,0; 24,0) бали проти 19,5 (18,0; 21,0) балів,  $p = 0,007$ ).

Вираженість депресивних розладів достовірно зменшилася у пацієнтів основної підгрупи вже на 10-ту добу спостереження, порівняно з показниками підгрупи порівняння ( $p = 0,002$ ) і аналогічна різниця зберіглася і на 40-ву добу ( $p < 0,001$ ). На відміну від пацієнтів підгрупи порівняння, у осіб основної підгрупи було виявлено послідовне достовірне зменшення балів за шкалою Бека під час кожного контрольного візиту ( $p < 0,001$ ) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Динаміка показників вираженості депресивних розладів у пацієнтів з I та II стадіями ХП при лікуванні цитиколіном, у балах, Me (Q25; Q75)

Підгрупи	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>
Основна (n = 23)	12,0 (7,0; 14,0)	9,0 (4,0; 11,0)	8,0 (4,0; 10,0)	< 0,001	< 0,001	0,004
Порівняння (n = 24)	11,0 (8,0; 19,5)	13,0 (9,5; 21,5)	11,5 (9,5; 18,5)	0,806	0,796	0,968
p*	0,530	0,002	< 0,001			

Примітка. p\* – за критерієм Манна-Уїтні.

Проведено аналіз тривалості ЛП КВП Р300 для об'єктивізації динаміки змін у стані оперативної пам'яті. Після завершення курсу лікування цитиколіном у пацієнтів із ХП встановлено виражені позитивні зміни у тривалості досліджуваних ЛП КВП Р300. Так у 1-шій підгрупі виявлено зменшення ЛП КВП N2 у відведеннях F3, F4, C3, P3 та P4. Також у пацієнтів основної підгрупи достовірно зменшився ЛП КВП Р300 після лікування цитиколіном на тлі прийому базисної протипаркінсонічної терапії в усіх відведеннях (табл. 5.4).



Таблиця 5.4 – Динаміка показників ЛП КВП N2 та P300 у осіб 1-ї підгрупи пацієнтів з I та II стадіями ХП при лікуванні цитиколіном, у мс, Ме (Q25; Q75)

ЛП	Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8
N2	F3	269,0 (244,0; 294,0)	264,0 (222,0; 278,0)	239,0 (222,0; 258,0)	0,002	0,136	< 0,001
P300		357,0 (332,0; 399,0)	346,0 (320,0; 376,0)	328,0 (316,0; 340,0)	0,001	0,128	< 0,001
N2	F4	277,0 (248,0; 268,0)	261,0 (222,0; 277,0)	255,0 (217,0; 283,0)	< 0,001	0,004	0,007
P300		354,0 (330,0; 420,0)	332,0 (312,0; 348,0)	324,0 (314,0; 336,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
N2	C3	270,0 (244,0; 288,0)	261,0 (228,0; 283,0)	229,0 (222,0; 255,0)	0,001	0,332	< 0,001
P300		349,0 (328,0; 398,0)	328,0 (312,0; 365,0)	326,0 (302,0; 332,0)	< 0,001	0,022	< 0,001
N2	C4	262,0 (244,0; 288,0)	250,0 (217,0; 277,0)	233,0 (217,0; 283,0)	0,092	0,022	0,009
P300		354,0 (324,0; 402,0)	330,0 (312,0; 344,0)	324,0 (298,0; 334,0)	0,004	0,002	< 0,001

## Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5	6	7	8
N2	P3	266,0 (244,0; 294,0)	244,0 (228,0; 272,0)	228,0 (228,0; 261,0)	< 0,001	0,006	< 0,001
P300		346,0 (316,0; 381,0)	326,0 (311,0; 343,0)	316,0 (299,0; 332,0)	0,012	0,014	< 0,001
N2	P4	268,0 (248,0; 288,0)	246,0 (232,0; 277,0)	244,0 (228,0; 277,0)	0,015	0,028	0,017
P300		357,0 (322,0; 393,0)	326,0 (306,0; 354,0)	322,0 (288,0; 332,0)	0,005	0,002	< 0,001

На відміну від показників ЛП КВП N2 у осіб 1-ї підгрупи, в підгрупі базисної протипаркінсонічної терапії позитивної достовірної динаміки не було виявлено в жодному з досліджуваних відведень. Аналогічно відсутня динаміка показників ЛП КВП P300 у пацієнтів цієї підгрупи протягом усього періоду спостереження (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Динаміка показників ЛП КВП N2 та P300 у осіб 4-ї підгрупи пацієнтів з I та II стадіями ХП, у мс, Me (Q25; Q75)

ЛП	Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8
N2	F3	254,0 (233,0; 288,0)	277,0 (238,5; 291,0)	280,0 (254,0; 294,0)	0,582	0,384	0,230
P300		360,0 (328,0; 398,0)	368,0 (342,0; 398,0)	376,0 (347,0; 401,0)	0,456	0,685	0,331



Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5	6	7	8
N2	F4	255,0 (230,0; 285,5)	266,0 (233,0; 291,0)	272,0 (244,5; 288,0)	0,318	0,354	0,370
P300		340,5 (325,0; 382,0)	354,5 (332,0; 398,0)	376,5 (337,5; 393,0)	0,264	0,494	0,162
N2	C3	269,0 (222,0; 288,0)	277,0 (244,5; 288,0)	272,0 (245,0; 285,5)	0,966	0,266	0,363
P300		349,0 (320,5; 398,0)	362,5 (327,5; 382,0)	379,0 (349,0; 398,0)	0,157	0,951	0,274
N2	C4	259,5 (225,0; 284,5)	277,0 (230,5; 289,5)	285,5 (250,0; 304,0)	0,187	0,301	0,097
P300		336,0 (321,0; 381,5)	365,0 (328,5; 393,0)	376,0 (341,0; 387,0)	0,372	0,265	0,107
N2	P3	255,0 (226,0; 282,0)	279,5 (241,5; 305,0)	274,5 (242,0; 299,5)	0,085	0,068	0,081
P300		332,0 (312,0; 390,0)	369,5 (324,0; 393,0)	371,0 (337,0; 392,5)	0,292	0,153	0,137
N2	P4	250,0 (233,0; 280,0)	260,5 (247,0; 288,0)	269,0 (248,5; 313,0)	0,122	0,274	0,157
P300		341,0 (328,0; 372,5)	370,0 (330,5; 391,0)	383,0 (341,0; 395,0)	0,401	0,127	0,063

Збільшився відсоток пацієнтів, у яких показники КВП стали в межах вікових значень. Так, наприкінці спостереження відсоток пацієнтів на I та II стадіях ХП, у яких було виявлено збільшення ЛП N2 під час 1-го візиту, знизився з 86,95 % до 69,57 %; аналогічні зміни виявлені і при аналізі виявлення збільшеного ЛП P300 (43,48 % на 1-шу добу проти 8,7 % на 40-ву добу дослідження), що підтверджує ефективність терапії щодо стану нейрофізіологічних показників (рис. 5.1).



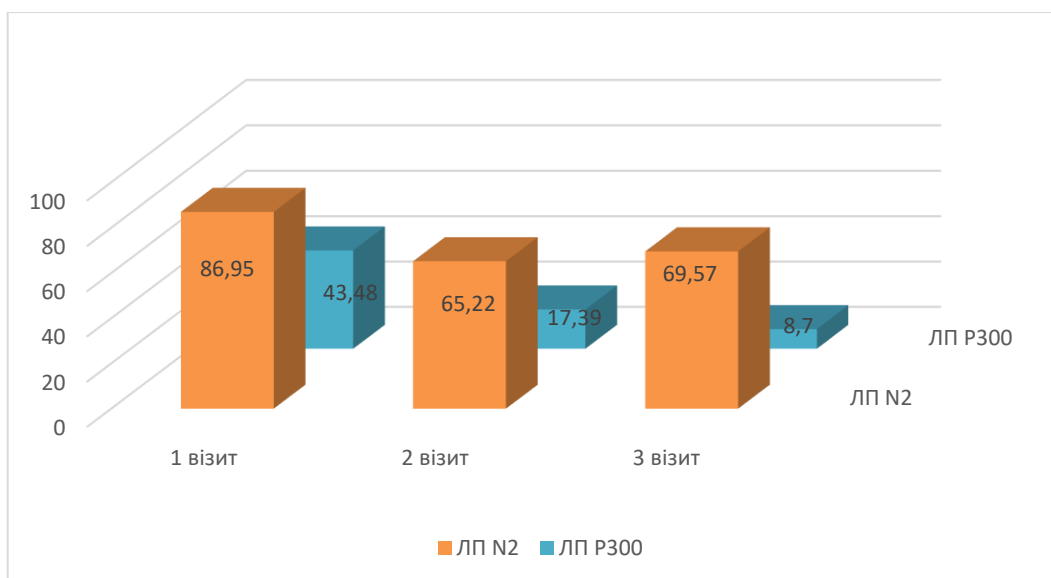


Рисунок 5.1 – Питома вага пацієнтів 1-ї підгрупи із перевищенням вікових значень ЛП N2 та ЛП P300 протягом динамічного спостереження, %.

Натомість, у пацієнтів 4-ї підгрупи в динаміці спостереження відсоток осіб, яким було встановлено перевищення вікових значень ЛП показників P300, послідовно збільшувався з плином часу (рис. 5.2).

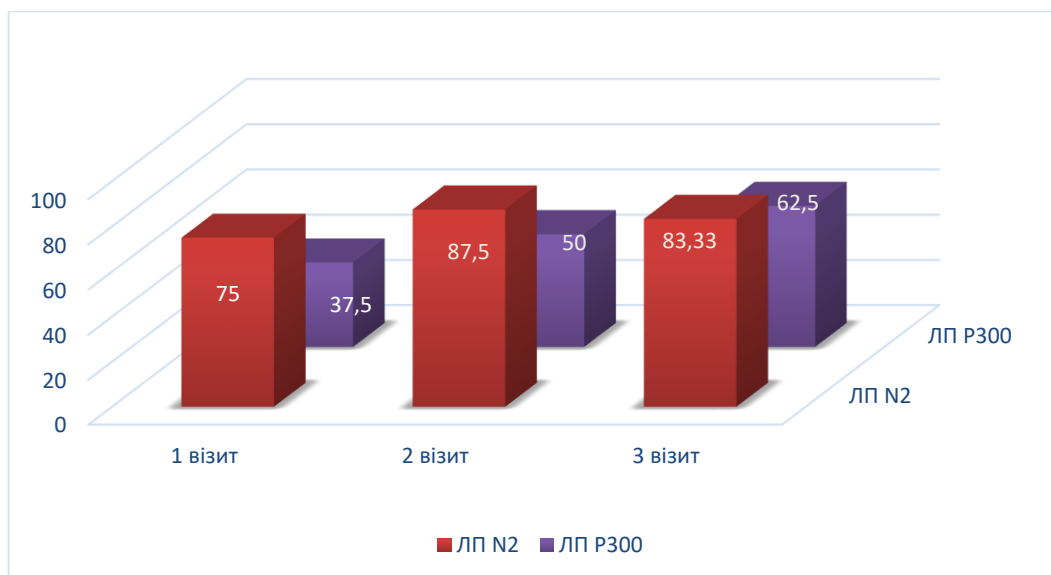


Рисунок 5.2 – Питома вага пацієнтів 4-ї підгрупи із перевищенням вікових значень ЛП N2 та ЛП P300 протягом динамічного спостереження, %.

За даними опитувальника PDQ-39 якість життя пацієнтів як 1-шої підгрупи, так і 4-ї, достовірно покращилася у динаміці спостереження (з 35,0 (32,0 – 42,0) балів до 21,0 (19,0 – 28,0) балів,  $p < 0,001$  та з 46,5 (39,0 – 55,0) до 41,5 (38,0 – 50,5) балів,  $p < 0,001$  відповідно). Однак, у пацієнтів 1-шої підгрупи вона була достовірно вищою під час 3-го візиту, порівняно з показниками 4-ї підгрупи (21,0 (19,0 – 28,0) балів проти 41,5 (38,0 – 50,5) балів відповідно,  $p < 0,001$ ).

Для вивчення впливу додаткової нейропротективної терапії на біохімічні показники на ранніх стадіях ХП було відібрано 23 пацієнта (7 осіб 1-ої підгрупи та 16 осіб 3-ї підгрупи), які отримували цитиколін. Групу порівняння склали 19 пацієнтів 4-ї підгрупи. Враховуючи те, що відповідно до літературних даних, наведених у I розділі, існує науковий інтерес вивчення впливу цитиколіну на концентрацію маркерів оксидативного стресу у плазмі крові пацієнтів на ранніх стадіях ХП, цей маркер було обрано для подальшого аналізу.

Отже, при порівнянні показників активності ГПО у підгрупах пацієнтів із ХП I та II стадій встановлено її достовірне збільшення у осіб основної підгрупи після завершення додаткового курсу лікування цитиколіном, порівняно з аналогічними показниками хворих у підгрупі порівняння ( $p < 0,001$ ). Більше того, активність плазмового рівня ГПО в основній групі була на 15,9 % вищою ( $p < 0,001$ ), ніж до початку нейропротективної терапії, чого не спостерігалось у пацієнтів, які приймали лише базову протипаркінсонічну терапію (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Динаміка активності ГПО плазми крові у пацієнтів на ранніх стадіях ХП до та після лікування цитиколіном, Me (Q25; Q75)

Підгрупи	Концентрація ГПО до лікування, пг/мл	Концентрація ГПО після лікування, пг/мл	p
Основна (n=23)	314,51 (289,64; 339,76)	364,56 (340,34; 390,94)	< 0,001
Порівняння (n=19)	310,44 (278,73; 328,41)	313,03 (259,10; 348,21)	0,765



Таким чином, нейропротективність цитиколіну у пацієнтів на ранніх стадіях ХП була підтверджена позитивними змінами в антиоксидантній активності.

*Висновки до підрозділу 5.1.* У підгрупі пацієнтів, які приймали нейропротективну терапію у вигляді курсового лікування цитиколіном, наприкінці спостереження виявлено достовірне покращення якості життя ( $p < 0,001$ ), когнітивних функцій за шкалою МоСА ( $p < 0,001$ ), зниження рівню тривожності ( $p = 0,001$ ), апатії ( $p = 0,013$ ), підвищення стресостійкості ( $p = 0,002$ ), покращення нічного сну ( $p < 0,001$ ) та зменшення вираженості депресивних симптомів ( $p = 0,004$ ). У пацієнтів основної підгрупи виявлено достовірне зменшення ЛП КВП N2 у відведеннях F3, F4, C3, P3 та P4 ( $p < 0,02$ ), а також зменшення ЛП КВП P300 в усіх досліджуваних відведеннях ( $p < 0,02$ ). Знизився відсоток пацієнтів, значення ЛП яких перевищували вікову норму, порівняно з показниками 1-ї доби спостереження. Встановлено достовірне збільшення ГПО у об'єднаній групі з 23 пацієнтів (7 осіб 1-ої підгрупи та 16 осіб 3-ї підгрупи дослідження) у динаміці лікування та порівняно з показниками 4-ї підгрупи (базисної терапії) по завершенню курсу нейропротективної терапії ( $p < 0,001$ ).

## **5.2 Вплив методу біоадаптивного управління на нейропсихологічні та нейрофізіологічні показники пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій за Хен-Яром**

У пацієнтів, які проходили курс БЗЗ-тренінгів (2-га підгрупа), достовірно знизилась кількість скарг на зниження фону настрою (79,31 % проти 20,69 %,  $p = 0,0004$ ), порушення концентрації уваги (82,76 % проти 24,14 %,  $p = 0,0004$ ).

Відповідно до результатів нейропсихологічного тестування, когнітивні функції та нейропсихологічний стан пацієнтів 2-ї підгрупи покращилися у динаміці спостереження, порівняно з показниками групи порівняння (4-та підгрупа).

При порівнянні динаміки показників когнітивних функцій за шкалою МоСА було виявлено достовірне покращення когнітивних функцій як у пацієнтів 2-ої підгрупи ( $p < 0,001$ ), які склали основну підгрупу, так і у 4-ї ( $p = 0,001$ ), яка склала



підгрупу порівняння. Аналіз показників 1-го та 2-го, а також 1-го та 3-го візитів, дозволив встановити, що з кожним наступним візитом, під час якого відбувалося оцінювання когнітивних функцій, розрив між балами за шкалою MoCA у пацієнтів основної підгрупи та групи порівняння невинно зростав у бік збільшення балу в пацієнтів, які проходили БЗЗ-тренінги, порівняно з особами групи порівняння (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Динаміка показників когнітивних функцій у пацієнтів з I та II стадіями ХП при лікуванні методом біоадаптивного управління, у балах, Me (Q25; Q75)

Підгрупи	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>
Основна (n = 29)	25,0 (24,0; 27,0,)	27,0 (26,0; 29,0)	28,0 (26,0; 30,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Порівняння (n = 24)	24,0 (21,5; 25,0)	24,5 (23,5; 26,0)	24,0 (23,0; 25,0)	0,001	0,007	0,087
p*	0,007	< 0,001	< 0,001			

Примітка. p\* – за критерієм Манна-Уїтні.

Результати аналогічного характеру спостерігаються і при аналізі вираженості тривожних розладів у динаміці лікування пацієнтів основної підгрупи та підгрупи порівняння: рівень тривожності знижувався з кожним наступним візитом у 2-й підгрупі (p < 0,001), на відміну від аналогічних показників у 4-й підгрупі. Показники рівня тривожності у 2-ої підгрупи також достовірно покращилися на 3-му візиті (p = 0,003), на відміну від балів підгрупи порівняння в аналогічний період спостереження (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Динаміка показників рівня тривожності у пацієнтів з I та II стадіями ХП при лікуванні методом біоадаптивного управління, у балах, Me (Q25; Q75)

Підгрупи	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>
Основна (n = 29)	45,0 (31,0; 54,0)	39,0 (27,0; 45,0)	32,0 (25,0; 40,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Порівняння (n = 24)	44,5 (36,0; 50,5)	38,5 (36,0; 42,5)	42,5 (34,5; 46,0)	0,051	0,018	0,225
p*	0,802	0,453	0,003			

Примітка. p\* – за критерієм Манна-Уїтні.

Вираженість апатії у пацієнтів 2-ї підгрупи послідовно достовірно знижувалася протягом усього періоду спостереження (з 13,0 (5,0; 20,0) балів на 1-му візиті до 11,0 (6,0; 7,0) балів на 3-му візиті,  $p < 0,001$ ), чого не спостерігалось у пацієнтів 4-ї підгрупи (1-й візит – 11,5 (7,0; 16,0) балів, 2-й візит – 14,0 (6,5; 15,5) балів, 3-й візит – 13,5 (8,5; 16,5) балів,  $p = 0,412$ ).

З кожним наступним візитом стресостійкість пацієнтів основної підгрупи послідовно покращувалася (1-й візит – 29,0 (25,0; 49,0) балів, 2-й візит – 26,0 (15,0; 31,0) балів, 3-й візит – 16,0 (9,0; 26,0) балів,  $p < 0,001$ ), а також була достовірно вищою на останню добу спостереження, ніж у пацієнтів підгрупи порівняння (16,0 (9,0; 26,0) балів проти 27,0 (22,5; 39,0) балів,  $p = 0,001$ ).

Послідовне покращення якості нічного сну спостерігалось у пацієнтів основної підгрупи (1-й візит – 19,0 (16,0; 23,0) балів, 2-й візит – 22,0 (20,0; 23,0) бали, 3-й візит – 24,0 (22,0; 26,0) бали,  $p < 0,001$ ). У осіб підгрупи порівняння такого покращення не виявлено, до того ж показники 2-го (19,0 (18,0; 21,5) балів проти 22,0 (20,0; 23,0) балів основної підгрупи,  $p = 0,010$ ) та 3-го (19,5 (18,0; 21,0) балів проти 24,0 (22,0; 26,0) балів основної підгрупи,  $p < 0,001$ ) візитів у них є достовірно гіршими, ніж у пацієнтів 2-ї підгрупи.



У пацієнтів основної підгрупи вираженість депресивних розладів достовірно зменшувалася протягом усього періоду спостереження, порівняно з показниками підгрупи порівняння ( $p < 0,001$ ) і аналогічна різниця зберіглася і на 40-ву добу ( $p = 0,004$ ) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Динаміка показників вираженості депресивних розладів у пацієнтів з I та II стадіями ХП при лікуванні методом біоадаптивного управління, у балах, Me (Q25; Q75)

Підгрупи	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>
Основна (n = 29)	14,0 (9,0; 25,0)	12,0 (8,0; 19,0)	11,0 (7,0; 16,0)	< 0,001	< 0,001	0,004
Порівняння (n = 24)	11,0 (8,0; 19,5)	13,0 (9,5; 21,5)	11,5 (9,5; 18,5)	0,806	0,796	0,968
p*	0,207	0,503	0,300			

Примітка. p\* – за критерієм Манна-Уїтні.

Після завершення курсу БЗЗ-тренінгів з використанням методу біоадаптивного управління у пацієнтів із ХП змін у досліджуваних ЛП КВП N2 не виявлено. Також у пацієнтів основної підгрупи було встановлено достовірне зменшення ЛП КВП P300 після курсу БЗЗ-тренінгів за критерієм Фрідмана у відведенні F3 ( $p = 0,012$ ), але при подальшому детальному аналізі динаміки показників 1-го та 2-го і 1-го та 3-го візитів такого зменшення не було виявлено (табл. 5.10).



Таблиця 5.10 – Динаміка показників ЛП КВП N2 та P300 у осіб 1-ї підгрупи пацієнтів з I та II стадіями ХП при лікуванні методом біоадаптивного управління, у мс, Me (Q25; Q75)

ЛП	Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>
N2	F3	246,0 (218,0; 275,0)	252,0 (230,0; 261,0)	250,0 (234,0; 264,0)	0,846	0,900	0,966
P300		357,0 (336,0; 393,0)	368,0 (336,0; 393,0)	343,0 (322,0; 369,0)	0,012	0,539	0,103
N2	F4	238,0 (223,0; 262,0)	239,0 (223,0; 252,0)	244,0 (223,0; 258,0)	0,322	0,900	0,546
P300		354,0 (326,0; 387,0)	360,0 (334,0; 384,0)	349,0 (325,0; 371,0)	0,668	0,759	0,320
N2	C3	240,0 (223,0; 272,0)	248,0 (240,0; 275,0)	246,0 (230,0; 270,0)	0,991	0,611	0,697
P300		357,0 (328,0; 381,0)	368,0 (328,0; 382,0)	344,0 (321,0; 381,0)	0,555	0,785	0,269
N2	C4	238,0 (222,0; 270,0)	236,0 (228,0; 261,0)	239,0 (229,0; 270,0)	0,752	0,933	0,559
P300		356,0 (334,0; 375,0)	363,0 (334,0; 387,0)	358,0 (328,0; 375,0)	0,938	0,599	0,370
N2	P3	238,0 (220,0; 274,0)	240,0 (230,0; 261,0)	248,0 (232,0; 256,0)	0,925	0,804	0,812
P300		369,0 (340,0; 387,0)	371,0 (340,0; 387,0)	358,0 (326,0; 387,0)	0,538	0,638	0,394
N2	P4	244,0 (220,0; 270,0)	247,0 (220,0; 258,0)	238,0 (217,0; 270,0)	0,780	0,767	0,909
P300		360,0 (339,0; 393,0)	369,0 (350,0; 393,0)	361,0 (322,0; 386,0)	0,938	0,746	0,694



На відміну від 1-ї підгрупи, позитивної динаміки у зниженні виявлення перевищень вікових значень ЛП Р300 після додаткового лікування методом біоадаптивного управління не виявлено, але відсоток пацієнтів 2-ї підгрупи, у яких спостерігалось перевищення вікових значень ЛП N2, знизився з 51,72 % до 44,83 % (рис. 5.3).

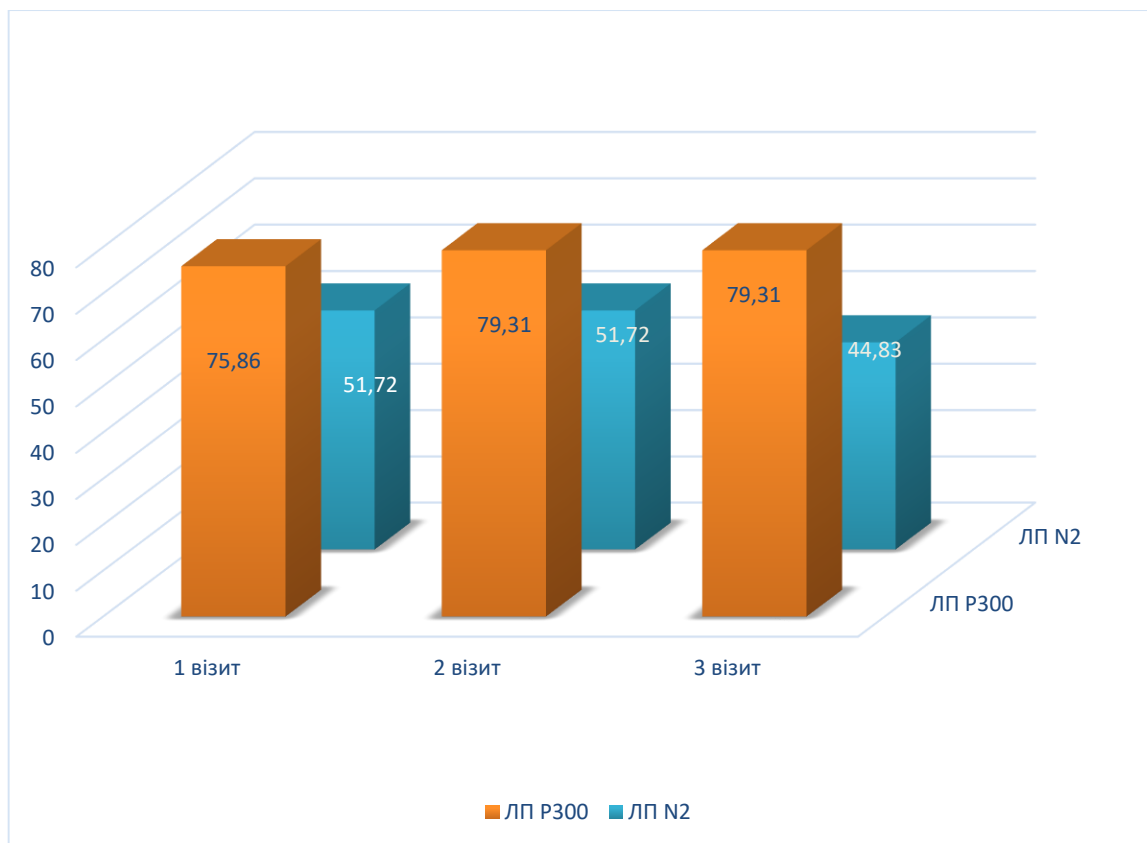


Рисунок 5.3 – Питома вага пацієнтів 2-ї підгрупи із перевищенням вікових значень ЛП N2 та ЛП Р300 протягом динамічного спостереження, %.

Відповідно до даних опитувальника PDQ-39 якість життя пацієнтів як 2-гої підгрупи, так і 4-ї, достовірно покращилася у динаміці спостереження (з 43,0 (38,0 – 57,0) балів до 25,0 (22,0 – 33,0) балів,  $p < 0,001$  та з 46,5 (39,0 – 55,0) до 41,5 (38,0 – 50,5) балів,  $p < 0,001$  відповідно). Однак, у пацієнтів 2-гої підгрупи вона була достовірно вищою під час 3-го візиту, порівняно з показниками 4-ї підгрупи (25,0 (22,0 – 33,0) балів проти 41,5 (38,0 – 50,5) балів відповідно,  $p < 0,001$ ).



*Висновки до підрозділу 5.2.* У підгрупі пацієнтів, які проходили лікування методом біоадаптивного управління, наприкінці спостереження виявлено достовірне покращення якості життя ( $p < 0,001$ ), когнітивних функцій за шкалою МоСА ( $p < 0,001$ ), зниження рівню тривожності ( $p < 0,001$ ), апатії ( $p < 0,001$ ), підвищення стресостійкості ( $p = < 0,001$ ), покращення нічного сну ( $p < 0,001$ ) та регресія депресивних симптомів ( $p < 0,001$ ). Динаміка показників ЛП КВП у цій підгрупі пацієнтів відсутня. Знизився відсоток пацієнтів, значення ЛП N2 яких перевищували вікову норму, порівняно з показниками 1-го візиту.

### **5.3 Оцінка впливу комбінованої терапії цитиколіном і методом біоадаптивного управління на нейропсихологічні та нейрофізіологічні показники пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій**

У пацієнтів, які проходили курс додаткової нейропротективної терапії цитиколіном та БЗЗ-тренінгів (3-тя підгрупа), достовірно знизилась кількість скарг на зниження фону настрою (62,5 % проти 12,5 %,  $p = 0,002$ ), порушення концентрації уваги (75 % проти 20,83 %,  $p = 0,001$ ), погіршення якості сну (29,17 % проти 8,33 %,  $p = 0,043$ ).

Згідно з результатами нейропсихологічного тестування когнітивні функції та нейропсихологічний стан пацієнтів 3-ї підгрупи покращилися у динаміці спостереження, порівняно з показниками групи порівняння (4-та підгрупа).

Показники когнітивних функцій за шкалою МоСА покращилися як у пацієнтів 3-ої підгрупи ( $p < 0,001$ ), які склали основну підгрупу, так і у 4-ї ( $p = 0,001$ ), яка склала підгрупу порівняння. Когнітивні функції пацієнтів основної групи достовірно покращувалися, порівняно з показниками групи порівняння на 2-му та 3-му візитах (табл. 5.11).





## Продовження таблиці 5.12

1	2	3	4	5	6	7	8
Апатія	Основна	15,5 (13,5; 19,5)	11,5 (8,0; 16,0)	9,0 (5,5; 14,5)	< 0,001	0,003	< 0,001
	Порівняння	11,5 (7,0; 16,0)	14,0 (6,5; 15,5)	13,5 (8,5; 16,5)	0,412	0,702	0,299
	p*	0,008	0,902	0,117			
Стресостійкість	Основна	35,0 (30,5; 43,0)	31,5 (24,0; 37,0)	25,0 (21,0; 34,0)	0,007	0,009	0,018
	Порівняння	28,0 (22,5; 33,0)	28,5 (23,0; 34,5)	27,0 (22,5; 39,0)	0,989	0,987	0,867
	p*	0,011	0,564	0,543			

Примітка. p\* – за критерієм Манна-Уїтні.

У пацієнтів основної підгрупи встановлено покращення якості нічного сну в усіх контрольних точках (з 17,0 (15,0; 19,0) балів до 19,5 (18,0; 21,5) балів на 2-му візиті,  $p = 0,008$ , та до 22,0 (19,5; 24,0) балів на 3-му візиті,  $p < 0,001$ ), порівняно з показниками підгрупи порівняння (1-й візит – 19,5 (16,5; 23,0) балів, 2-й візит – 19,0 (18,0; 21,5) балів, 3-й візит – 19,5 (18,0; 21,0) балів,  $p = 0,657$ ).

У пацієнтів 3-ї підгрупи вираженість депресивних розладів достовірно зменшувалася протягом усього періоду спостереження, порівняно з показниками 4-ї підгрупи ( $p < 0,001$ ) (табл. 5.13).

Після завершення курсу комплексної додаткової терапії цитиколіном з курсом БЗЗ-тренінгів у пацієнтів із ХП виявлено достовірне зменшення ЛП КВП N2 в усіх досліджуваних відведеннях. Також у пацієнтів 3-ї підгрупи встановлено зменшення ЛП КВП P300 за критерієм Фрідмана у відведеннях F3 ( $p < 0,001$ ), C3 ( $p < 0,001$ ), P3 ( $p = 0,002$ ) та P4 ( $p = 0,003$ ).



Таблиця 5.13 – Динаміка показників вираженості депресивних розладів у пацієнтів з I та II стадіями ХП при лікуванні цитиколіном та методом біоадаптивного управління, у балах, Me (Q25; Q75)

Підгрупи	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>
Основна (n = 24)	15,0 (14,0; 27,5)	10,5 (7,0; 16,0)	9,0 (6,0; 12,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Порівняння (n = 24)	11,0 (8,0; 19,5)	13,0 (9,5; 21,5)	11,5 (9,5; 18,5)	0,806	0,796	0,968
p*	0,017	0,201	0,020			

Примітка. p\* – за критерієм Манна-Уїтні.

У відведеннях F4 та C4 виявлено достовірну різницю при порівнянні показників окремо 1-го та 3-го візитів (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Динаміка показників ЛП КВП N2 та P300 у осіб 1-ї підгрупи пацієнтів з I та II стадіями ХП при лікуванні цитиколіном та методом біоадаптивного управління, у мс, Me (Q25; Q75)

ЛП	Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8
N2	F3	259,0 (241,0; 287,0)	236,0 (217,0; 273,5)	220,0 (184,0; 252,0)	< 0,001	0,057	< 0,001
P300		351,5 (332,0; 381,0)	342,0 (323,0; 357,5)	328,0 (313,0; 341,0)	< 0,001	0,045	< 0,001



## Продовження таблиці 5.14

1	2	3	4	5	6	7	8
N2	F4	255,0 (238,0; 279,0)	253,5 (217,0; 268,0)	233,5 (199,5; 253,5)	0,012	0,040	0,004
P300		348,5 (332,0; 373,0)	331,0 (319,0; 357,5)	324,0 (298,5; 359,5)	0,146	0,274	0,025
N2	C3	260,0 (238,0; 286,5)	230,5 (217,0; 271,5)	219,5 (200,0; 252,5)	< 0,001	0,027	< 0,001
P300		350,0 (328,0; 382,0)	342,0 (324,0; 357,0)	322,0 (310,0; 338,0)	< 0,001	0,049	0,001
N2	C4	261,5 (233,5; 287,0)	239,0 (216,5; 282,0)	225,0 (198,0; 255,0)	0,009	0,103	0,003
P300		358,0 (329,0; 384,5)	333,0 (322,0; 354,5)	324,0 (296,0; 364,0)	0,074	0,070	0,007
N2	P3	261,0 (240,0; 291,5)	236,5 (222,5; 275,0)	223,0 (191,0; 247,0)	< 0,001	0,020	< 0,001
P300		356,5 (330,0; 390,0)	338,0 (317,0; 348,0)	324,0 (294,0; 344,0)	0,002	0,015	0,001
N2	P4	255,0 (240,0; 295,0)	239,5 (218,5; 285,0)	221,5 (202,5; 252,5)	0,001	0,157	0,002
P300		356,5 (328,0; 398,0)	339,0 (320,0; 360,5)	327,0 (293,5; 351,0)	0,003	0,104	0,003

Встановлена наявність позитивної динаміки у зниженні виявлення перевищень вікових значень ЛП КВП N2 та ЛП КВП P300 після додаткового комплексного нейропротективного лікування та курсу БЗЗ-тренінгів (рис. 5.5).

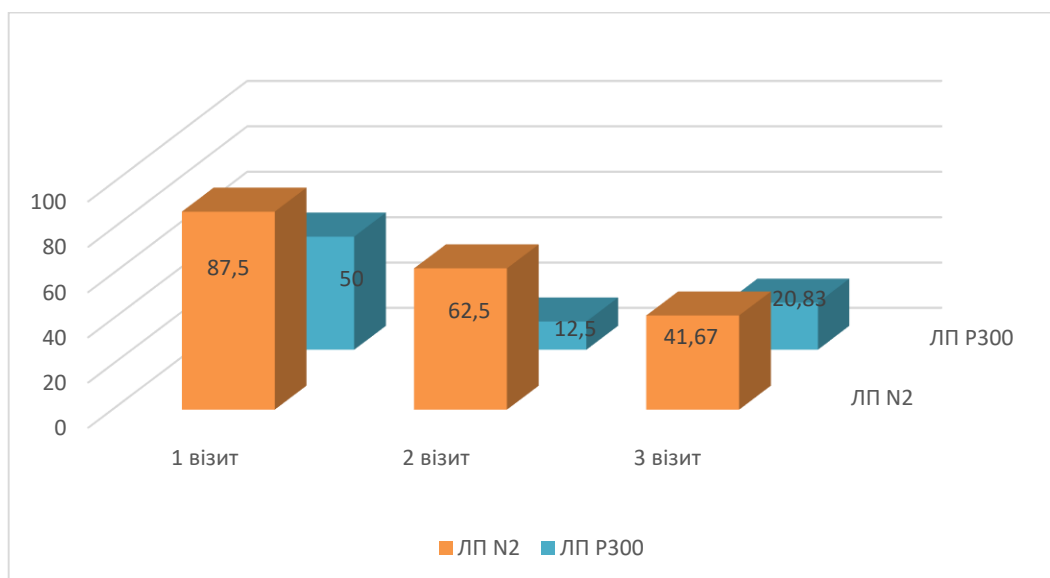


Рисунок 5.5 – Питома вага пацієнтів 3-ї підгрупи із перевищенням вікових значень ЛП N2 та ЛП P300 протягом динамічного спостереження, %.

Згідно з даними опитувальника PDQ-39 якість життя пацієнтів як 3-ї підгрупи, так і 4-ї, достовірно покращилася у динаміці спостереження (з 48,0 (39,0 – 57,0) балів до 21,0 (18,0 – 32,0) балів,  $p < 0,001$  та з 46,5 (39,0 – 55,0) до 41,5 (38,0 – 50,5) балів,  $p < 0,001$  відповідно). Однак, у пацієнтів 3-ї підгрупи вона була достовірно вищою під час 3-го візиту, порівняно з показниками 4-ї підгрупи (21,0 (18,0 – 32,0) бал проти 41,5 (38,0 – 50,5) балів відповідно,  $p < 0,001$ ).

*Висновки до підрозділу 5.3.* Таким чином, у пацієнтів з I та II стадіями ХП, які проходили курс додаткової нейропротективної терапії цитиколіном та БЗЗ-тренінгів, виявлено достовірне покращення якості життя ( $p < 0,001$ ), когнітивних функцій ( $p < 0,001$ ), зниження рівню тривожності ( $p < 0,001$ ), апатії ( $p < 0,001$ ), підвищення стресостійкості ( $p = 0,007$ ), покращення якості нічного сну ( $p < 0,001$ ) та зменшення вираженості депресивних розладів ( $p < 0,001$ ). Встановлено достовірне зменшення ЛП КВП N2 та ЛП КВП P300 в усіх досліджуваних



відведеннях разом із зниженням питомої ваги пацієнтів, чії показники перевищували нормативні вікові значення, у процесі лікування.

Основні положення цього розділу опубліковані в 2-х статтях [194, 196] та 1-й тезі [200].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вивчення особливостей таких нейродегенеративних захворювань нервової системи, як ХП, на ранніх стадіях, зокрема особливостей патогенезу, впливу його факторів на вираженість їхніх моторних та немоторних проявів, визначення ролі нейропсихологічних симптомів у тяжкості захворювань за допомогою спеціальних тестів та нейрофізіологічних методів, виявлення диференціально-діагностичних та прогностичних властивостей потенціальних маркерів нейродегенеративних захворювань та дослідження медикаментозних і немедикаментозних методів корекції патологічних проявів можна віднести до пріоритетних задач сучасної неврології.

До клінічного дослідження залучено 100 пацієнтів із ХП на I та II стадіях віком від 45 до 75 років (середній вік –  $66,0 \pm 5,44$  років). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб без ознак екстрапірамідної патології (середній вік –  $64,35 \pm 5,45$  років), Добровільна інформована згода на участь була підписана усіма учасниками дослідження. Групи були співставні за віком, рівнем освіти та статтю. Діагноз ХП встановлено згідно з рекомендаціями нового клінічного протоколу на основі настанови 00798 [144], стадії захворювання визначалися за критеріями Маргарет Хен та Мелвіна Яра (1967 р.) [145].

Усім учасникам дослідження проводилося детальне загальноклінічне, неврологічне, нейропсихологічне, нейрофізіологічне та лабораторне обстеження. Для проведення нейропсихологічного тестування використовувалися наступні тести, шкали та анкети: шкала МоСА для оцінки когнітивних функцій, тест оцінки тривожності Zung, шкала апатії Starkstein, бостонський тест на стресостійкість, шкала депресії Бека, анкета оцінки нічного сну. Нейрофізіологічне обстеження проводилося у вигляді дослідження КВП Р300. З допомогою лабораторних досліджень визначено рівень  $\alpha$ -синуклеїну, ГПО, ГТ, 3-НТ та мелатоніну у плазмі крові учасників.



Статистична обробка даних проводилася з використанням пакету програм Statistica 13.0 (StatSoftInk., №JPZ8041382130ARCN10-J, США) та MedCalc Version 19.5.3 (free trial, USA).

Аналіз клінічних проявів ХП продемонстрував, що найчастіше пацієнти з ХП скаржилися на тремтіння кінцівок (100 %), загальну скутість (93 %), порушення концентрації уваги (30 %), знижений фон настрою (22 %), надмірну емоційність та погіршення якості сну (по 12% відповідно). При більш детальному аналізі моторних та немоторних симптомів у пацієнтів із ХП на I та II стадіях було виявлено переважання у клінічній симптоматиці постурального (45,45 % на I стадії і 54,54 % на II стадії) та кінетичного тремору рук (47,06 % на I стадії та 52,94 % на II стадії), ригідності (100 % на I та на II стадіях ХП), помірних когнітивних порушень (56,82 % на I стадії та 77,27 % на II стадії), денної сонливості (40,9 % на I стадії та 51,75 % на II стадії) за шкалою UPDRS. У подальшому пацієнтам було проведено нейропсихологічне тестування для діагностики когнітивних порушень, виявлення тривожних та депресивних розладів, розладів сну, рівня стресостійкості, апатії.

При порівнянні показників оцінки когнітивних функцій за даними шкали MoCA у дослідженні встановлено їхнє достовірне погіршення у пацієнтів на ранніх стадіях ХП, що узгоджується з літературними даними [155 – 156]. У пацієнтів із I стадією ХП бал оцінки когнітивних функцій був вищим, ніж у хворих із II стадією ( $p = 0,016$ ). Хоча існують узагальнені наукові дані щодо наявності когнітивних розладів у пацієнтів з ХП вже на ранніх стадіях, актуальних досліджень, які би вивчали відмінності у когнітивному статусі пацієнтів саме на I та на II стадіях захворювання у вільному доступі не знайдено. Незалежно від стадії ХП найбільш ураженим доменом когнітивних функцій за результатами шкали MoCA стала пам'ять (невиконання субтесту у 97,73% пацієнтів I стадії ХП та у 98,21% пацієнтів на II стадії захворювання). У дослідженні Vásquez K. A. (2019) та співавторів середній бал виконання субтесту на пам'ять у пацієнтів з ХП і ПКР є нижчим, ніж у інших субтестах, і є достовірно меншим, ніж у пацієнтів без когнітивних розладів,

однак у дослідженні брали участь пацієнти I (37,5%), II (27,5%) та III (20%) стадії ХП із середнім віком у  $76,6 \pm 6,6$  років та освітою у  $7,4 \pm 5,3$  років відповідно [157].

Відповідно до результатів нашого дослідження вираженість психоемоційних розладів у пацієнтів із ХП I та II стадій також була достовірно вищою, ніж у осіб групи контролю. Підвищений рівень тривожності, апатичності, порушення якості сну, депресивні розлади, вираженість яких ми досліджували у пацієнтів із ХП I та II стадій, є доволі частими немоторними симптомами захворювання [158 – 160]. Враховуючи результати нашого дослідження, до таких симптомів можна додати і зниження стресостійкості вже на ранніх стадіях ХП (30,0 (23,5; 39,5) балів основної групи проти 20,0 (18,5; 23,5) балів групи контролю,  $p < 0,001$ ). Але з усіх перелічених психоемоційних симптомів лише при порівнянні рівня тривожності у пацієнтів на II стадії захворювання було виявлено його достовірне підвищення, порівняно з аналогічним показником пацієнтів на I стадії (45,0 (37,5; 54,0) балів проти 42,5 (35,5; 45,0) балів відповідно,  $p = 0,031$ ).

Існує концепція, що такі нейропсихологічні маніфестації ХП, як апатія, тривога та депресія, формують так звану поведінкову немоторну «тріаду» ХП. Ця концепція підтверджується результатами позитронно-емісійних сканувань у вигляді дисфункції лімбічного кортико-базального кола гангліїв, які беруть безпосередню участь у патофізіології апатії, депресії та тривожності, незалежно від дисфункції нейромедіаторів, у пацієнтів із ХП зі встановленими розладами [161]. Якщо порівнювати скарги наших пацієнтів та результати нейропсихологічного тестування з аналогічними даними осіб групи контролю, співставної за віком і рівнем освіти, наявність такої «тріади» у загальній групі хворих із ХП I та II стадій є достовірною. Але з усіх досліджених психоемоційних симптомів підгрупи пацієнтів з II стадією лише когнітивний розлад (23,0 (22,0 – 25,0) балів проти 24,0 (24,0 – 25,5) балів відповідно,  $p = 0,016$ ) та тривожність (45,0 (37,5 – 54,0) балів проти 42,5 (35,5 – 45,0) балів відповідно,  $p = 0,031$ ) були достовірно більш вираженими, порівняно з показниками підгрупи пацієнтів з I стадією ХП. Таким чином, результати дослідження нейропсихологічних характеристик пацієнтів із ХП I та II стадій підтверджують та доповнюють результати минулих досліджень



немоторних симптомів захворювання, а також узгоджуються з концепцією про неможливість ідеального та чіткого визначення меж нейродегенеративних захворювань, освітлених у огляді літератури [49].

Доповненими за рахунок нейрофізіологічних характеристик є дані щодо особливостей когнітивних розладів у пацієнтів із ХП I та II стадій. Відповідно до результатів нашого дослідження, у пацієнтів основної групи на I та II стадіях ХП об'єктивно встановлено достовірне збільшення ЛП N2 та ЛП P300, порівняно з аналогічними показниками осіб контрольної групи, співставної за віком, статтю та рівнем освіти, в усіх вивчених відведеннях ( $p < 0,05$ ), що узгоджується з літературними даними, наведеним у першому розділі [113]. Це також підтверджується даними дослідження Robert L. Folmer та співавторів [162]. Однак, існують також і дослідження, у яких такої різниці не було встановлено. Так, Hünerli D. та співавтори (2019) не виявили достовірної різниці у ЛП КВП P300 у осіб групи контролю (середній вік –  $66,74 \pm 6,96$  роки), пацієнтів з ХП без когнітивних розладів (середній вік –  $67,30 \pm 8,91$  років) та пацієнтів з ХП з когнітивними розладами (середній вік –  $69,86 \pm 5,78$  років) [163]. Проте, слід зазначити, що загальна кількість пацієнтів була меншою ( $n = 44$ ), а також до складу основної групи увійшли пацієнти з III стадією ХП.

У пацієнтів з ХП II стадії виявлено достовірне подовження ЛП N2 у відведеннях F3 ( $266,0$  ( $234,5 - 290,5$ ) мс проти  $246,0$  ( $222,0 - 272,0$ ) мс відповідно,  $p = 0,018$ ) і F4 ( $266,0$  ( $235,5 - 293,0$ ) мс проти  $241,0$  ( $225,5 - 268,5$ ) мс відповідно,  $p = 0,020$ ) та ЛП P300 у відведеннях F3 ( $373,5$  ( $347,0 - 398,0$ ) мс проти  $337,0$  ( $323,0 - 360,0$ ) мс відповідно,  $p < 0,001$ ), F4 ( $364,0$  ( $337,0 - 400,0$ ) мс проти  $336,0$  ( $320,0 - 355,0$ ) мс відповідно,  $p < 0,001$ ), C3 ( $371,0$  ( $334,5 - 398,0$ ) мс проти  $339,0$  ( $320,5 - 364,0$ ) мс відповідно,  $p = 0,002$ ), C4 ( $365,0$  ( $336,0 - 396,5$ ) мс проти  $335,0$  ( $321,0 - 375,5$ ) мс відповідно,  $p = 0,014$ ) і P3 ( $367,0$  ( $329,5 - 393,5$ ) мс проти  $340,0$  ( $318,0 - 370,0$ ) мс відповідно,  $p = 0,022$ ), порівняно з показниками пацієнтів на I стадії захворювання, що також може свідчити про прогресування когнітивних порушень залежно від стадії ХП. Певним чином ці та вищенаведені дані узгоджуються з результатами дослідження M. da S. Lopes та співавторів (2014) [114]. Для



визначення особливостей КВП у пацієнтів з ХП автори вирішили не розділяти підгрупи пацієнтів чітко за стадіями, натомість об'єднали пацієнтів з I та II стадіями захворювання у так звану підгрупу ранніх стадій ХП (28 осіб), а хворих з III, IV та V стадіями – у підгрупу пізніх стадій ХП (16 осіб), і ЛП КВП Р300 в останній підгрупі був достовірно довшим (375 (347 – 440) мс), ніж у пацієнтів на ранніх стадіях (344 (314 – 370) мс), а також осіб групи контролю (336 (304 – 358) мс). Таким чином, у дослідження включені ще й пізні стадії ХП.

Також у пацієнтів із ХП I та II стадій було виявлено подовження показника КВП ЛП N2, що свідчить про погіршення впізнання та диференціації стимулу, на відміну від осіб групи контролю (81% проти 55%,  $p = 0,012$ ).

Цікавим є той факт, що у дослідженні не встановлено достовірних відмінностей у тривалості ЛП N2 та ЛП Р300 залежно від наявності когнітивних порушень за результатами нейропсихологічного тестування. Згідно з оглядом Natalia Ferrazoli та співавторів (2021), дослідники припускають, що Р300 може бути важливим нейрофізіологічним фактором, асоційованим з такими когнітивними функціями, як прийняття рішення, увага, когнітивна дискримінація, інтеграція та пам'ять, що погіршуються при ХП [164]. Тому є підстави вважати, що кореляційні зв'язки між шкалами та показниками латентних періодів можуть пояснюватися наявними когнітивними, виконавчими функціями, функціями уваги, які є залученими до планування та виконання повсякденної активності. Однак, автори зазначають, що існують дослідження, результати яких не вписуються у подібну концепцію, адже наявність таких зв'язків у них не було достовірно підтверджено. Автори припускають, що це можна пояснити тим, що у розвитку моторних симптомів ХП та когнітивних порушень при цьому захворюванні залучені різні дофамінергічні шляхи, а також тим, що один і той самий набраний за результатами тесту бал у різних пацієнтів може виникати за рахунок різних клінічних проявів у кожного індивіда [164]. Незважаючи на те, що, у цитованих авторами дослідженнях аналіз результатів проводився здебільшого за оцінками частин шкали UPDRS, а не повноцінного мультидоменного тестування когнітивних функцій, ми маємо подібні результати.



Таким чином, відповідно до результатів дослідження, у пацієнтів із ХП I та II стадій підтверджено наявність когнітивних розладів, як за допомогою нейропсихологічного тестування, так і нейрофізіологічного обстеження. Враховуючи відсутність достовірної різниці у показниках останнього залежно від когнітивних розладів, виявлених за допомогою тестування когнітивних функцій, можна стверджувати, що дослідження КВП Р300 у хворих із ХП на I та II стадіях не є альтернативою тестуванню, але може доповнити, уточнити та об'єктивувати інформацію про поточний когнітивний статус пацієнтів, а також надає можливість дослідити когнітивні функції пацієнтів з ХП у динаміці проведеного лікування.

Проведено дослідження біохімічних показників та їхнє зіставлення із нейропсихологічними параметрами і вираженістю моторних симптомів на I та II стадіях хвороби Паркінсона. При співставленні показників концентрації  $\alpha$ -синуклеїну у плазмі крові пацієнтів з ХП було виявлено її статистичне достовірне підвищення, порівняно з особами групи контролю (146,90 (98,75 – 261,21) пг/мл проти 78,83 ((53,34 – 118,99) пг/мл відповідно,  $p = 0,001$ ), що підтверджує ключову роль  $\alpha$ -синуклеїну у патогенезі захворювання, а сам білок, згідно з результатами ROC-аналізу, можна вважати достовірним маркером захворювання. Слід взяти до уваги, що позитивний результат дослідження було отримано при порівнянні зі співставною за віком, статтю та рівнем освіти групою контролю, у той час як до синуклеопатій відносяться ще й такі нейродегенеративні захворювання, як мультисистемна атрофія, деменція з тільцями Леві, ХП з деменцією [77]. Таким чином, визначення  $\alpha$ -синуклеїну у плазмі крові може допомогти у диференційній діагностиці між певними формами синдрому паркінсонізму. За відсутності великих багатоцентрових досліджень порівняння його концентрації у пацієнтів з клінічними, нейрофізіологічними та нейровізуалізаційними ознаками різних форм нейродегенеративних захворювань, які відносяться до синуклеопатій, а також враховуючи контраверсійні результати поодиноких досліджень [36], подібні дослідження мають розширюватися та продовжуватися для надання більш точних рекомендацій у гайдлайнах.

Додатково було виявлено відсутність достовірної різниці між концентрацією  $\alpha$ -синуклеїну у плазмі крові пацієнтів окремо на I та на II стадіях ХП. Певним чином такий результат перегукується з даними дослідження М. Malec-Litwinowicz та співавторів (2018), згідно з якими аналогічна різниця між показниками груп пацієнтів на ранніх (I-II) та пізніх (III-V) стадіях ХП також відсутня [165]. Відповідно до результатів дослідження, було визначено порогове значення (70,388 пг/мл за оптимальним критерієм; 84,94 пг/мл за індексом Юдена), але враховуючи високу чутливість (94,03 % за оптимальним критерієм; 85,07 % за індексом Юдена) на тлі дещо зниженої специфічності (45 % за оптимальним критерієм; 60 % за індексом Юдена), для встановлення нормативних значень показника необхідно проведення більшої кількості досліджень з подальшим мета-аналізом.

Прогностична цінність плазмової концентрації  $\alpha$ -синуклеїну як потенційного біомаркери ХП відповідно до результатів цього дослідження є доведеною у аспекті прогресування стадій захворювання, але достовірність граничних показників встановити не вдалося. Згідно з літературними даними останніх років, дослідники були зацікавлені у подібній цінності не лише безпосередньо  $\alpha$ -синуклеїну, а і його олігомерів. При цьому результати актуальних досліджень на відповідну тему є дещо суперечливими, а концентрація самого маркери та його олігомерів аналізувалася у різних біологічних рідинах людини. Так у дослідженні L. Parnetti та співавторів (2014) ні загальний  $\alpha$ -синуклеїн спинномозкової рідини, ні його олігомери не продемонстрували прогностичної цінності в аспекті прогресування когнітивних порушень у пацієнтів з ХП [166]. У той же час лонгітудінальне дослідження  $\alpha$ -синуклеїну у плазмових нейрональних екзосомах пацієнтів на ранніх стадіях ХП М. Niu та співавторів (2020) виявило взаємозв'язок між більш високою концентрацією протеїну та високим ризиком прогресування моторних симптомів захворювання (середній період спостереження – 22 місяці) [167]. Хоча прогресування моторних симптомів ХП не є еквівалентним кінцевим точкам нашого дослідження у вигляді факту прогресування стадії ХП, ці процеси є клінічно пов'язаними, що дає підстави говорити про необхідність подальших

наукових досліджень  $\alpha$ -синуклеїну і його олігомерів у плазмі крові та її елементах у пацієнтів на ранніх стадіях ХП.

Доведено наявність змін антиоксидантного статусу у пацієнтів із ХП I та II стадій. Активність антиоксидантного ферменту ГПО у пацієнтів із I та II стадіями ХП є достовірно нижчою, ніж у осіб групи контролю (313,17 (282,93 – 328,63) пг/мл проти 371,4 (332,33 – 407,26) пг/мл відповідно,  $p < 0,001$ ), а також достовірно вищою на I стадії захворювання (325,94 (300,40 – 344,76) пг/мл проти 302,42 (280,57 – 319,11) пг/мл відповідно,  $p = 0,003$ ), порівняно з показниками пацієнтів на II стадії. Аналогічні результати отримали Yongsheng Yuan et al (2016), у дослідженні яких був виявлений дещо нищу активність ГПО у плазмі крові 64 пацієнтів з ХП порівняно з аналогічним показником групи контролю (40 здорових осіб) [168]. На тлі вищезазначеного існують сучасні дослідження зміни активності ГПО у плазмі крові пацієнтів з іншими хронічними захворюваннями (хвороби серцево-судинної системи, онкологічні захворювання тощо), які виявили як збільшення, так і зменшення (або ж відсутність достовірної різниці між показником у пацієнтів та здорових осіб) концентрації антиоксидантного ферменту при цих хворобах [141], а також дослідження змін активності ГПО в сироватці, інших елементах крові та біологічних рідинах пацієнтів з ХП з аналогічними результатами [169 – 170]. Цікавим є дослідження C. Vida et al. (2019), у якому автори пов'язують зменшення кількості ГПО в усіх клітинах крові пацієнтів з ХП з підвищеним «імуниним старінням» у хворих із II стадією захворювання, що певним чином може пояснити достовірне зменшення концентрації ГПО у плазмі крові наших пацієнтів із II стадією ХП [171]. В актуальних загальнодоступних джерелах відсутня інформація щодо досліджень концентрацій ГПО у пацієнтів із ХП I та II стадій, які мають когнітивні порушення, однак у аналогічній групі пацієнтів з хронічною ішемією мозку вона так само достовірно знижена [172].

У дослідженні не виявлено статистично достовірного взаємозв'язку між концентрацією і активністю біомаркерів плазми крові, що вивчалися, й вираженістю моторних проявів захворювання. Літературні дані з цього приводу є суперечливими. Так, наприклад, у дослідженні C. Chung та співавторів (2021)



також не було виявлено подібного взаємозв'язку між концентрацією  $\alpha$ -синуклеїну та балами I («Немоторні аспекти повсякденного життя») і II частин («Моторні аспекти повсякденного життя») шкали MDS-UPDRS, однак авторами аналізувався вміст протеїну у екстрацелюлярних пухирцях плазми крові пацієнтів від I до III стадії ХП [173]. Натомість у дослідженні інших авторів концентрація саме фосфорильованого  $\alpha$ -синуклеїну pS129 корелювала з балами III частини шкали MDS-UPDRS («Дослідження рухових функцій») [174].

Також у пацієнтів з ХП на ранніх стадіях зі збереженими когнітивними функціями виявлено достовірне зниження концентрації  $\alpha$ -синуклеїну (100,31 (74,09 – 244,01) пг/мл проти 184,94 (116,65 – 261,60) пг/мл відповідно,  $p = 0,009$ ) та збільшення активності ГПО (322,58 (310,48 – 330,64) пг/мл проти 302,42 (278,23 – 326,61) пг/мл відповідно,  $p = 0,042$ ), порівняно з аналогічними показниками у пацієнтів з когнітивними порушеннями. Такі результати є певним відображенням особливостей патогенезу ХП наведених у першому розділі, з наявністю так званого «хибного кола» з оксидативного стресу, що призводить до агрегації патологічного  $\alpha$ -синуклеїну, який знову запускає оксидативний стрес [81]. Враховуючи відсутність достовірної різниці у концентрації  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові у підгрупах пацієнтів з ХП на I та II стадіях на тлі встановлення такої різниці у активності антиоксидантного ферменту ГПО, важливість дослідження впливу таргетної патогенетичної терапії захворювання досі набуває своєї актуальності.

При дослідженні решти біомаркерів у плазмі крові статистично достовірної різниці між показниками у основній та контрольній групах учасників, у підгрупах пацієнтів з ХП на I та II стадіях, а також підгрупах пацієнтів залежно від наявності когнітивних розладів, не було виявлено. Натомість, у пацієнтів із ХП I та II стадій з тривожністю встановлено статистично достовірне зниження ГТ плазми крові ( $p = 0,002$ ) порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без неї, а у пацієнтів з помірною тривожністю – підвищення рівню 3-НТ ( $p = 0,029$ ) та мелатоніну ( $p = 0,046$ ), порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без тривожності. У попередніх дослідженнях зв'язку ГТ з тривожністю було виявлено, що, наприклад, при нікотиновій залежності генетичний поліморфізм ГТ асоціювався із





тривожністю та змінами настрою у пацієнтів з нікотиною залежністю [175], а при порівнянні еритроцитарної активності ГТ у вагітних жінок із низьким та середнім/високим рівнем тривожності статистично достовірної різниці показнику в групах не було встановлено [176]. Однак актуальних досліджень ГП саме при ХП, яка супроводжується тривожністю, у загальнодоступній літературі не знайдено.

У підгрупі пацієнтів з ХП без порушень сну виявлено статистично достовірне підвищення концентрації 3-НТ в плазмі крові порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з цими порушеннями ( $p = 0,014$ ), а при більш детальному аналізі встановлено статистично достовірне підвищення концентрації 3-НТ в плазмі крові у пацієнтів без порушень сну порівняно з групою пацієнтів з вираженими порушеннями сну ( $p = 0,011$ ). У контексті таких результатів було знайдено лише кілька досліджень 2004 [177], 2008 [178] та 2015 [179] років зі взаємовиключними результатами, але стосувалися вони виявлення 3-НТ у пацієнтів із обструктивним апное під час сну, що потребує подальшого наукового дослідження.

Враховуючи загальні хронобіотичні та цитопротективні якості, а також детоксикаційні властивості мелатоніну, було досліджено його концентрацію у пацієнтів на I та II стадіях ХП. Рівень мелатоніну плазми крові був достовірно вищим у пацієнтів з ХП без порушень сну порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з розладами сну ( $p = 0,017$ ), і також суттєво відрізнявся від показника у пацієнтів з вираженими порушенням сну ( $0,007$ ). Такий результат має патофізіологічне обґрунтування, але не відповідає результатам досліджень, наведених у огляді літератури.

Цікавими є також результати нашого дослідження, відповідно до яких можливо припустити, що клінічна маніфестація ХП на ранніх стадіях супроводжується тенденцією до підвищення антиоксидантної активності ГТ з розвитком оксидативного стресу та зниження показників нітрозуючого стресу у плазмі пацієнтів. На додаток, відзначається тенденція до послаблення проявів нітрозативного стресу у пацієнтів саме з ХП, і це, можливо, свідчить про те, що цей вид метаболічного стресу не грає провідної ролі у патогенезі захворювання [75].



Таким чином, можна вважати виправданим визначення  $\alpha$ -синуклеїну у плазмі крові пацієнтів з ХП для додаткового підтвердження діагнозу вже на ранніх стадіях захворювання, паралельно співставляючи з результатами аналізу усі особливості клінічної картини. Враховуючи результати дослідження решти маркерів, найбільшу цінність для подальших досліджень, а саме особливостей вибору фармакотерапевтичної стратегії, з усіх використаних маркерів оксидативного стресу має ГПО.

Для оцінювання ефективності призначення медикаментозної та немедикаментозної терапії пацієнти основної групи ( $n = 100$ ), усі учасники якої приймали базисну протипаркінсонічну терапію, були поділені на 4 підгрупи залежно від схеми лікування. 1-шу підгрупу ( $n = 23$ ) склали пацієнти, які приймали цитиколін дозою 1000 мг внутрішньовенно 10 днів, а потім 1000 мг перорально протягом 30 днів. 2-га підгрупа ( $n = 29$ ) було представлено пацієнтами, яким проводилося сеанси БЗЗ-тренінгів 10-12 днів із подальшою інструкцією щодо проведення самостійних щоденних тренувань для ауторелаксації протягом 30 днів. У 3-й підгрупі ( $n = 24$ ) пацієнти приймали цитиколін дозою 1000 мг внутрішньовенно 10 днів у поєднанні з проведенням БЗЗ-тренінгів, а далі приймали 1000 мг цитиколіну та отримали рекомендації щодо проведення самостійних тренувань для ауторелаксації протягом ще 30 днів. Пацієнти 4-ї підгрупи ( $n = 24$ ) склали підгрупу порівняння та приймали лише протипаркінсонічну терапію відповідно до протоколу лікування ХП без використання цитиколіну та біоадаптивного управління.

У підгрупі пацієнтів, які приймали нейропротективну терапію у вигляді курсового лікування цитиколіном (1-ша підгрупа), наприкінці спостереження було виявлено достовірне покращення когнітивних функцій за даними шкали МоСА (з 23,0 (22,0 – 24,0) балів до 28,0 (27,0 – 29,0) балів відповідно,  $p < 0,001$ ), зниження рівню тривожності (з 39,0 (36,0 – 44,0) балів до 33,0 (29,0 – 40,0) балів відповідно,  $p = 0,001$ ), апатії (з 11,0 (7,0 – 15,0) балів до 8,0 (3,0 – 13,0) балів відповідно,  $p = 0,013$ ), підвищення стресостійкості (з 29,0 (18,0 – 35,0) балів до 22,0 (17,0 – 31,0) балів відповідно,  $p < 0,001$ ), покращення нічного сну (з 18,0 (16,0 – 21,0) балів до

23,0 (20,0 – 24,0) балів відповідно,  $p < 0,001$ ) та регресія депресивних симптомів (з 12,0 (7,0 – 14,0) балів до 8,0 (4,0 – 10,0) балів відповідно,  $p = 0,004$ ). До того ж, у пацієнтів 1-ї підгрупи виявлено достовірне зменшення ЛП КВП N2 у відведеннях F3, F4, C3, P3 та P4 ( $p < 0,02$ ), а також зменшення ЛП КВП P300 в усіх досліджуваних відведеннях ( $p < 0,02$ ). На додаток знизився відсоток пацієнтів, значення ЛП яких перевищували вікову норму, порівняно з показниками 1-ї доби спостереження, а по завершенню курсу нейропротективної терапії було встановлено достовірне збільшення ГПО (з 314,51 (289,5=64 – 339,76) пг/мл до 364,56 (340,34 – 390,94) пг/мл відповідно,  $p < 0,001$ ) у об'єднаній групі з 23 пацієнтів (7 осіб 1-ої підгрупи та 16 осіб 3-ї підгрупи дослідження) у динаміці лікування та порівняно з показниками 4-ї підгрупи (базисної терапії).

Якщо покращення когнітивних функцій у пацієнтів 1-ої підгрупи з ХП є співставним з даними про подібну ефективність цитиколіну на різних стадіях ХП та інших патологіях нервової системи, наведених у огляді літератури, то позитивний результат у зниженні вираженості решти нейропсихологічних симптомів потребує подальшого аналізу. Цікавим є дослідження, у якому було доведено позитивний ефект цитиколіну у корекції тривожності при синдромі тремору/атаксії асоційованого з тендітною X-хромосою, який також є нейродегенеративним захворюванням, що характеризується наявністю тремору, мозочкової атаксії, частими падіннями, розладами когнітивних функцій, а також прогресуючою втратою моторних функцій [180]. Автори зазначають, що застереженням дизайну їхнього дослідження (як і у випадку даного дослідження особливостей діагностики та лікування ХП на I та II стадіях) є відсутність групи плацебо, однак наголошують, що при попередньому дослідженні впливу мемантину [181] на поведінкові особливості та тремор при синдромі тремору/атаксії асоційованого з тендітною X-хромосою жодної достовірної різниці у показниках групи пацієнтів, які отримували цей препарат, та груп хворих, які отримували плацебо, наприкінці курсу лікування не було виявлено, а тому наявність групи «плацебо», можливо, не змінила би результатів їхнього дослідження [180]. У ретроспективному когортному дослідженні F. A. Arcadi та



співавторів (2021), в яке були включені пацієнти з постінсультною депресією, призначення цитиколіну не сприяло позитивному клінічному ефекту ні у корекції тривожних розладів, ні у корекції депресії (порівняно з групою пацієнтів, яким було призначено селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) [182]. З іншого боку, цікавим є дослідження М. Roohi-Azizi та співавторів (2017), у якому на тлі прийому циталопраму у пацієнтів з великим депресивним розладом, яким додатково було призначено цитиколін у дозі 100 мг двічі на день протягом 6 тижнів, наприкінці курсу лікування виявлено достовірне зменшення вираженості депресивних симптомів, порівняно з групою «плацебо» на другому, четвертому та шостому тижнях спостереження [183]. Але у 12-тижневому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні впливу цитиколіну на рівень депресивних розладів у осіб з розладами вживання алкоголю достовірного позитивного ефекту не було встановлено [184].

Актуальних досліджень ефективності цитиколіну у підвищенні якості сну на людях не було знайдено. Натомість у загальнодоступній літературі є два експериментальних дослідження. Перше виявило, що тест індукованого фенобарбіталом сну у щурів, яким попередньо було введено пентіленетразол для створення моделі судом у тварин, продемонстрував достовірний позитивний ефект цитиколіну (у дозі 100 мг/кг та 150 мг/кг) у зменшенні латентності сну за рахунок седативного ефекту [185]. Автори припускають, що такий ефект цитиколіну у даному випадку є пов'язаним із стимуляцією мозкового метаболізму, покращеною мітохондріальною активністю, збільшенням концентрації АТФ у мозку, мозкового кровообігу, нормалізацією мембранної  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - АТФ-азної активності та зменшенням глутаматергічної трансмісії. У другому дослідженні цитиколін на тлі інтрагастрального введення протипаркінсонічного препарату амантадину підгрупі з щурів та мишей виявив протитривожну та снодійну активність [186].

Отже, чітких патофізіологічних обґрунтувань такого ефекту цитиколіну на нейропсихологічні симптоми ХП на ранніх стадіях поки що не встановлено. Відповідно до літературних даних, цитиколін збільшує рівень дофаміну у головному мозку і зменшує його зворотне захоплення, а це є потенційно бажаним



ефектом у лікуванні ХП [127]. Однак, якщо досліджувати патофізіологію тривожності, стресу, депресивних розладів окремо, то неможливо не врахувати роль того ж дофаміну у їхньому генезі в цілому, незалежно від наявності ХП. Так за літературними даними дофамінергічна відповідь на стрес опосередковується різними системами та може змінюватися залежно від тривалості впливу стресу, індукції тривожності (при гострому стресі або стресі, який постійно повторюється у часі), що є співставним з моделлю Кооба, при якій гострий стрес активує дофамінергічну систему, у той час як його хронічний вплив призводить до компенсаторного зниження кількості рецепторів дофаміну [187]. Натомість, відповідно до результатів мета-аналізу М. Х. Dong та співавторів (2020) у пацієнтів з тривожним розладом відсутні будь-які негативні зміни у роботі стріатального транспортера дофаміну (аналогічні прояви характеризують і obsesивно-компульсивний розлад). У дослідженнях, які були включені у мета-аналіз, не було виявлено суттєвих кореляцій між стріатальним транспортером дофаміну та тяжкістю захворювання [188]; лише в одному було встановлено, що збільшена кількість транспортеру дофаміну у мигдалеподібному тілі та гіпокампі мала позитивну кореляцію із тяжкістю тривожного розладу [189]. Вченими висловлюються припущення, що оскільки при ХП відбувається виснаження дофамінергічних нейронів у чорній субстанції головного мозку, депресія у цьому випадку є не лише розладом настрою, але й частиною патофізіологічного процесу, який власне призводить до розвитку ХП. До того ж ймовірно, що мезокортикальні та мезолімбічні дофамінергічні шляхи, які є залученими до виникнення певного настрою, емоцій та навіть когнітивних функцій, також можуть відігравати ключову роль у виникненні депресії, пов'язаної з ХП [190]. Аналізуючи отримані результати цього дослідження, а також актуальні літературні дані, можливо висловити припущення, що цитиколін на тлі базисної протипаркінсонічної терапії, яка напряму включає або прийом агоністів дофамінових рецепторів, або безпосередньо леводопу, допомагає збільшити концентрацію дофаміну на достатньому рівні як для корекції психоемоційних симптомів ХП на ранніх стадіях, так і для уникнення побічних ефектів, пов'язаних із надмірною концентрацією дофаміну.

Достовірне покращення когнітивних функцій за шкалою МоСА (з 25,0 (24,0 – 27,0) балів до 28,0 (26,0 – 30,0) балів відповідно,  $p < 0,001$ ), зниження рівню тривожності (з 45,0 (31,0 – 54,0) балів до 32,0 (25,0 – 40,0) балів відповідно,  $p < 0,001$ ), апатії (з 13,0 (5,0 – 20,0) балів до 11,0 (6,0 – 7,0) балів відповідно,  $p < 0,001$ ), підвищення стресостійкості (з 29,0 (25,0 – 49,0) балів до 16,0 (9,0 – 26,0) балів відповідно,  $p = < 0,001$ ), покращення нічного сну (з 19,0 (16,0 – 23,0) до 24,0 (22,0 – 26,0) балів відповідно,  $p < 0,001$ ) та регресія депресивних симптомів (з 14,0 (9,0 – 25,0) балів до 11,0 (7,0 – 16,0) балів відповідно,  $p < 0,001$ ) виявлено також і у підгрупі пацієнтів, які проходили лікування методом біоадаптивного управління. Однак, на відміну від результатів нейрофізіологічного обстеження у 1-й та 3-й підгрупах пацієнтів, динаміка показників ЛП КВП у цій підгрупі пацієнтів відсутня, хоча й знизився відсоток пацієнтів, значення ЛП N2 яких перевищували вікову норму (порівняно з показниками 1-го візиту). Згідно з результатами дослідження, кількість пацієнтів із I та II стадіями ХП, які покращили свій психоемоційний стан в результаті проведення БЗЗ-тренінгів, зростала, як одразу наприкінці завершення курсу, так і за  $30 \pm 2$  днів потому за умови щоденних самостійних тренувань. Виявлена достовірна різниця у балах між показниками за відповідними шкалами на початку та наприкінці дослідження відображує здатність пацієнтів не тільки покращити свій психоемоційний стан за допомогою методу біоуправління, але й утримати позитивний результат і після того, коли курс БЗЗ-тренінгів завершений, самостійно. За літературними даними, довготривалий ефект БЗЗ-терапії спостерігався у пацієнтів із хронічним болем у спині [191], неконтрольованою дефекацією у жінок літнього віку [192], мігренню [193]. Але у доступних відкритих джерелах на момент проведення та закінчення дослідження не було знайдено актуальних матеріалів щодо використання БЗЗ-тренінгів при корекції психоемоційних розладів на I та II стадіях ХП.

Покращення когнітивних функцій за даними мультидоменної шкали МоСА-тесту одночасно з відсутністю динаміки у швидкостях обробки звукових сигналів та прийняття рішення до підрахунку у підгрупі пацієнтів, які проходили курс БЗЗ-тренінгів, є результатом, співставним з показниками підгрупи порівняння, пацієнти



якої приймали лише базисну протипаркінсонічну терапію. Однак, у пацієнтів 3-ї підгрупи з I та II стадіями ХП, які проходили курс додаткової нейропротективної терапії цитиколіном та БЗЗ-тренінгів, виявлено не лише достовірне покращення когнітивних функцій за даними шкали МоСА ( $p < 0,001$ ), а ще й достовірне зменшення ЛП КВП N2 та ЛП КВП P300 в усіх досліджуваних відведеннях разом із зниженням питомої ваги пацієнтів, чії показники перевищували вікові значення, у процесі лікування. Як і у 1-й підгрупі, пацієнти якої приймали цитиколін на додаток до базисної протипаркінсонічної терапії, а також у 2-й підгрупі пацієнтів, яким було призначено проведення БЗЗ-тренінгів, у пацієнтів 3-ї підгрупи було встановлено достовірне зниження рівню тривожності ( $p < 0,001$ ), апатії ( $p < 0,001$ ), підвищення стресостійкості ( $p = 0,007$ ), якості нічного сну ( $p < 0,001$ ) та зменшення вираженості депресивних розладів ( $p < 0,001$ ). Таким чином, проаналізувавши результати цього дослідження, можна стверджувати, що пацієнти на I та II стадіях ХП тих підгруп, у яких було додаткове призначення цитиколіну, отримали достовірно кращу корекцію нейропсихологічних симптомів ХП та когнітивних функцій, як за результатами тестування, що відображено у різниці медіани балів, так і за нейрофізіологічними показниками останніх. Цей результат підтримується достовірним збільшенням активності антиоксидантного ферменту ГПО у плазмі крові пацієнтів на I та II стадіях ХП наприкінці додаткового курсу нейропротективної терапії цитиколіном, що підтверджує необхідність проведення подальших наукових досліджень щодо змін вмісту ГПО у пацієнтів на ранніх стадіях ХП.



## ВИСНОВКИ

ХП є одним з найбільш розповсюджених нейродегенеративних захворювань, пацієнти з яким втрачають здатність до звичної праці, потребують більш ретельного медичного догляду, а також пожиттєвої медикаментозної терапії, що може лише зменшити вираженість симптомів. Пацієнти з ХП часто страждають не тільки від моторних, а й від немоторних проявів захворювання вже на ранніх стадіях. Немоторні симптоми ХП значно погіршують якість життя пацієнтів і тому особливості їхнього перебігу, своєчасної діагностики, а також можливі комбінації медикаментозної та немедикаментозної терапії на ранніх стадіях захворювання потребують детальних наукових досліджень. Враховуючи спектр немоторних симптомів ХП, діагностика саме ранніх стадій захворювання вимагає комплексного підходу з використанням та аналізом даних клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного та лабораторного методів обстеження з подальшим обґрунтуванням комплексного лікування.

1. Встановлено погіршення когнітивних функцій у пацієнтів на ранніх стадіях ХП, що підтверджується даними нейропсихологічного тестування ( $p < 0,001$ ) та нейрофізіологічного обстеження ( $p < 0,05$ ). Виявлено достовірне погіршення когнітивних функцій у пацієнтів із II стадією ХП порівняно із I стадією захворювання за показниками шкали MoCA ( $p = 0,016$ ) та КВП Р300, а саме подовженням ЛП N2 у відведеннях F3 і F4 та ЛП Р300 у відведеннях F3, F4, C3, C4 і P3 ( $p < 0,05$ ).
2. Виявлено достовірно більшу вираженість психоемоційних розладів у пацієнтів із ХП I та II стадій за бальними оцінками тесту тривожності Zung ( $p < 0,001$ ), шкали апатії Starkstein ( $p = 0,005$ ), бостонського тесту на стресостійкість ( $p < 0,001$ ), шкалою депресії Бека ( $p < 0,001$ ), анкетною оцінки нічного сну ( $p = 0,025$ ). Пацієнти на II стадії ХП мали достовірно вищий рівень тривожності, ніж із I стадією захворювання за тестом Zung ( $p = 0,031$ ).
3. Доведено достовірність  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові у якості маркера ХП (95% довірчий інтервал 0,630 – 0,825; за оптимальним критерієм порогове значення =





- 70,388 пг/мл, чутливість – 94,03%, специфічність – 45%;  $p = 0,002$ ), а його концентрація є, відповідно, достовірно вищою, ніж у осіб групи контролю ( $p = 0,001$ ). Плазмова концентрація  $\alpha$ -синуклеїну має доведену прогностичну цінність у прогресуванні стадій ХП ( $p = 0,014$ ). Встановлено достовірне зниження активності ендогенної антиоксидантної системи глутатіону у пацієнтів на I та II стадіях ХП, відповідно до показників ГПО у плазмі крові ( $p < 0,001$ ), однак на I стадії захворювання вона є вищою, ніж на II ( $p = 0,003$ ).
4. У пацієнтів з когнітивними порушеннями виявлено достовірне підвищення концентрації  $\alpha$ -синуклеїну ( $p = 0,009$ ) та зниження антиоксидантної активності ГПО плазми крові ( $p = 0,042$ ), порівняно з аналогічними показниками у хворих зі збереженими когнітивними функціями. У пацієнтів із ХП I та II стадій з тривожністю встановлено зниження ГТ плазми крові ( $p = 0,002$ ) порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без неї. Рівень мелатоніну плазми крові був достовірно вищим у пацієнтів з ХП без порушень сну порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з розладами сну ( $p = 0,017$ ), і також суттєво відрізнявся від показника у пацієнтів з вираженими порушенням сну ( $p = 0,007$ ).
5. Обґрунтовано диференційоване призначення у комплексній терапії цитиколіна та метода біоадаптивного управління з метою лікування та реабілітації психоемоційних порушень. У підгрупах пацієнтів, які приймали нейропротективну терапію у вигляді курсового лікування цитиколіном, проходили лікування методом біоадаптивного управління та які проходили курс додаткової нейропротективної терапії цитиколіном та БЗЗ-тренінгів, наприкінці спостереження виявлено достовірне покращення якості життя, когнітивних функцій за шкалою MoCA, зниження рівню тривожності, апатії, підвищення стресостійкості, покращення нічного сну та зменшення вираженості депресивних симптомів ( $p < 0,05$ ). Встановлено достовірне збільшення антиоксидантної активності ГПО в об'єднаній групі з 23 пацієнтів (7 осіб 1-ої підгрупи та 16 осіб 3-ї підгрупи дослідження) у динаміці лікування та порівняно з показниками 4-ї підгрупи (базисної терапії) наприкінці курсу



нейропротективної терапії ( $p < 0,001$ ). Виявлено достовірне зменшення ЛП КВП N2 та ЛП КВП P300 у пацієнтів 1-ї та 3-ї підгруп.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для доповнення та об'єктивізації даних про стан когнітивних функцій пацієнтів з ХП на ранніх стадіях рекомендовано обстеження КВП Р300.
2. З диференціально-діагностичною метою доцільно виявлення концентрації  $\alpha$ -синуклеїну у плазмі крові пацієнтів на I та II стадіях ХП.
3. Пацієнтам на I та II стадіях ХП, які мають когнітивні та психоемоційні розлади рекомендовано диференційоване призначення додаткової нейропротективної терапії у вигляді парентерального прийому цитиколіну 1000 мг на добу протягом 10 днів з подальшим пероральним прийомом 500 мг двічі на добу протягом 30 днів, а також проведення курсу БЗЗ-тренінгів (10 – 12 днів) з подальшою самостійною ауторелаксацією.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's disease*, 8(s1), S3–S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>
2. 11 квітня — Всесвітній день боротьби з хворобою Паркінсона | Центр громадського здоров'я. (n.d.). Retrieved September 22, 2022, from <https://phc.org.ua/news/11-kvitnya-vsесvitniy-den-borotbi-z-khvoroboyu-parkinsona>
3. Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet. Neurology*, 15(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
4. Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine*, 36(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
5. Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 91(8), 795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
6. Wallén, M. B., Hagströmer, M., Conradsson, D., Sorjonen, K., & Franzén, E. (2018). Long-term effects of highly challenging balance training in Parkinson's disease—a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 32(11), 1520–1529. <https://doi.org/10.1177/0269215518784338>
7. Park, H. R., Youn, J., Cho, J. W., Oh, E. S., Kim, J. S., Park, S., Jang, W., & Park, J. S. (2018). Characteristic Motor and Nonmotor Symptoms Related to Quality of Life in Drug-Naïve Patients with Late-Onset Parkinson Disease. *Neurodegenerative diseases*, 18(1), 19–25. <https://doi.org/10.1159/000484249>
8. Verstraeten, A., Theuns, J., & Van Broeckhoven, C. (2015). Progress in unraveling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era. *Trends in genetics : TIG*, 31(3), 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.01.004>



9. Bjørklund, G., Peana, M., Maes, M., Dadar, M., & Severin, B. (2021). The glutathione system in Parkinson's disease and its progression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *120*, 470–478. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.10.004>
10. Chen-Plotkin, A. S., Albin, R., Alcalay, R., Babcock, D., Bajaj, V., Bowman, D., Buko, A., Cedarbaum, J., Chelsky, D., Cookson, M. R., Dawson, T. M., Dewey, R., Foroud, T., Frasier, M., German, D., Gwinn, K., Huang, X., Kopil, C., Kremer, T., Lasch, S., ... Zhang, J. (2018). Finding useful biomarkers for Parkinson's disease. *Science translational medicine*, *10*(454), eaam6003. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam6003>
11. Ehgoetz Martens, K. A., Silveira, C. R. A., Intzandt, B. N., & Almeida, Q. J. (2018). State anxiety predicts cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *32*(8), 950–957. <https://doi.org/10.1037/neu0000478>
12. Kaminska, M., Mery, V. P., Lafontaine, A.-L., Robinson, A., Benedetti, A., Gros, P., & Kimoff, R. J. (2018). Change in Cognition and Other Non-Motor Symptoms With Obstructive Sleep Apnea Treatment in Parkinson Disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *14*(5), 819-828. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7114>
13. Fernández-Alvarez, J., Grassi, M., Colombo, D., Botella, C., Cipresso, P., Perna, G., & Riva, G. (2022). Efficacy of bio- and neurofeedback for depression: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, *52*(2), 201-216. <https://doi:10.1017/S0033291721004396>
14. Jagmag, S. A., Tripathi, N., Shukla, S. D., Maiti, S., & Khurana, S. (2016). Evaluation of Models of Parkinson's Disease. *Frontiers in neuroscience*, *9*, 503. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00503>
15. Li, T., & Le, W. (2020). Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They?. *Neuroscience bulletin*, *36*(2), 183–194. <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00433-1>
16. Yang, W., Hamilton, J. L., Kopil, C., Beck, J. C., Tanner, C. M., Albin, R. L., Ray Dorsey, E., Dahodwala, N., Cintina, I., Hogan, P., & Thompson, T. (2020). Current

- and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. *NPJ Parkinson's disease*, 6, 15. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-0117-1>
17. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 17(11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
18. Wanneveich, M., Moisan, F., Jacqmin-Gadda, H., Elbaz, A., & Joly, P. (2018). Projections of prevalence, lifetime risk, and life expectancy of Parkinson's disease (2010-2030) in France. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 33(9), 1449–1455. <https://doi.org/10.1002/mds.27447>
19. Macleod, A. D., Taylor, K. S., & Counsell, C. E. (2014). Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 29(13), 1615–1622. <https://doi.org/10.1002/mds.25898>
20. Ng, M., Freeman, M. K., Fleming, T. D., Robinson, M., Dwyer-Lindgren, L., Thomson, B., Wollum, A., Sanman, E., Wulf, S., Lopez, A. D., Murray, C. J., & Gakidou, E. (2014). Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA*, 311(2), 183–192. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284692>
21. Rossi, A., Berger, K., Chen, H., Leslie, D., Mailman, R. B., & Huang, X. (2018). Projection of the prevalence of Parkinson's disease in the coming decades: Revisited. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 33(1), 156–159. <https://doi.org/10.1002/mds.27063>
22. Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 20(5), 385–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
23. Rajput, A. H., & Rajput, A. (2014). Accuracy of Parkinson disease diagnosis unchanged in 2 decades. *Neurology*, 83(5), 386–387. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000653>



24. Mahlknecht, P., Seppi, K., & Poewe, W. (2015). The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*, 5(4), 681–697. <https://doi.org/10.3233/JPD-150685>
25. Marras, C., & Lang, A. (2013). Parkinson's disease subtypes: lost in translation?. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(4), 409–415. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303455>
26. Fereshtehnejad, S. M., Zeighami, Y., Dagher, A., & Postuma, R. B. (2017). Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain : a journal of neurology*, 140(7), 1959–1976. <https://doi.org/10.1093/brain/awx118>
27. Rajput, A. H., & Rajput, A. (2014). Accuracy of Parkinson disease diagnosis unchanged in 2 decades. *Neurology*, 83(5), 386–387. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000653>
28. Rizzo, G., Copetti, M., Arcuti, S., Martino, D., Fontana, A., & Logroscino, G. (2016). Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 86(6), 566–576. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002350>
29. Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
30. Rodríguez-Violante, M., de Saráchaga, A. J., Cervantes-Arriaga, A., Millán-Cepeda, R., Leal-Ortega, R., Estrada-Bellmann, I., & Zuñiga-Ramírez, C. (2016). Self-Perceived Pre-Motor Symptoms Load in Patients with Parkinson's Disease: A Retrospective Study. *Journal of Parkinson's disease*, 6(1), 183–190. <https://doi.org/10.3233/JPD-150705>
31. Sánchez-Martínez, C. M., Choreño-Parra, J. A., Placencia-Álvarez, N., Nuñez-Orozco, L., & Guadarrama-Ortiz, P. (2019). Frequency and Dynamics of Non-

- motor Symptoms Presentation in Hispanic Patients With Parkinson Disease. *Frontiers in neurology*, 10, 1197. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01197>
32. Lertxundi, U., Hernández, R., Domingo-Echaburu, S., Javier Peral-Aguirre, J., & Medrano, J. (2016). Pharmacotherapeutic Challenges in Parkinson's Disease Inpatients. In J. Dorszewska, & W. Kozubski (Eds.), *Challenges in Parkinson's Disease*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/62561>
33. Witt, K., Kalbe, E., Erasmi, R., & Ebersbach, G. (2017). Nichtmedikamentöse Therapieverfahren beim Morbus Parkinson [Nonpharmacological treatment procedures for Parkinson's disease]. *Der Nervenarzt*, 88(4), 383–390. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0298-y>
34. Salamon, A., Zádori, D., Szpisjak, L., Klivényi, P., & Vécsei, L. (2020). Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 127(5), 821–829. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02115-8>
35. Sarkar, S., Raymick, J., & Imam, S. (2016). Neuroprotective and Therapeutic Strategies against Parkinson's Disease: Recent Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 17(6), 904. <https://doi.org/10.3390/ijms17060904>
36. Demchenko, A. V., & Biriuk, V. V. (2020, September 28). A modern view on potential biomarkers of Parkinson's disease (review). *Pathologia*, 0(2), 241–247. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212810>
37. González-Casacuberta, I., Juárez-Flores, D. L., Morén, C., & Garrabou, G. (2019). Bioenergetics and Autophagic Imbalance in Patients-Derived Cell Models of Parkinson Disease Supports Systemic Dysfunction in Neurodegeneration. *Frontiers in neuroscience*, 13, 894. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00894>
38. Pohl, C., & Dikic, I. (2019). Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Science (New York, N.Y.)*, 366(6467), 818–822. <https://doi.org/10.1126/science.aax3769>



39. Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet. Neurology*, *15*(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
40. Breckenridge, C. B., Berry, C., Chang, E. T., Sielken, R. L., Jr., & Mandel, J. S. (2016). Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, *11*(4), e0151841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>
41. Huang, C. H., Lin, C. W., Lee, Y. C., Huang, C. Y., Huang, R. Y., Tai, Y. C., Wang, K. W., Yang, S. N., Sun, Y. T., & Wang, H. K. (2018, November 5). Is traumatic brain injury a risk factor for neurodegeneration? A meta-analysis of population-based studies. *BMC Neurology*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1187-0>
42. Ng, A., & Tan, E. K. (2017). Linking statins and lipids in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *32*(6), 807–809. <https://doi.org/10.1002/mds.27053>
43. Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I., & Nussbaum, R. L. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science (New York, N.Y.)*, *276*(5321), 2045–2047. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
44. Blauwendraat, C., Nalls, M. A., & Singleton, A. B. (2020). The genetic architecture of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, *19*(2), 170–178. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30287-X)
45. Wong, Y. C., Luk, K., Purtell, K., Burke Nanni, S., Stoessl, A. J., Trudeau, L. E., Yue, Z., Krainc, D., Oertel, W., Obeso, J. A., & Volpicelli-Daley, L. A. (2019). Neuronal vulnerability in Parkinson disease: Should the focus be on axons and

- synaptic terminals?. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(10), 1406–1422. <https://doi.org/10.1002/mds.27823>
46. Саноцький, Я. Є., Кріпчак, О. О., Федоришин, Л. В., & Карабань, І. М. (2021, June 25). Хвороба Паркінсона: як відрізнити від вторинного паркінсонізму, підтвердити діагноз та призначити оптимальне лікування. *Здоров'я України*. Retrieved June 25, 2021, from <https://health-ua.com/article/66079-hvoroba-parknsona-yakvdrzniti-vdvtorinnogo-parknsonzmu-pdtverditi-dagnoz-ta>
47. Mahlknecht, P., Seppi, K., & Poewe, W. (2015). The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*, 5(4), 681–697. <https://doi.org/10.3233/JPD-150685>
48. Ahmadi, S. A., Bötzel, K., Levin, J., Maiostre, J., Klein, T., Wein, W., Rozanski, V., Dietrich, O., Ertl-Wagner, B., Navab, N., & Plate, A. (2020). Analyzing the co-localization of substantia nigra hyper-echogenicities and iron accumulation in Parkinson's disease: A multi-modal atlas study with transcranial ultrasound and MRI. *NeuroImage. Clinical*, 26, 102185. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102185>
49. Berg, D., Borghammer, P., Fereshtehnejad, S. M., Heinzl, S., Horsager, J., Schaeffer, E., & Postuma, R. B. (2021). Prodromal Parkinson disease subtypes - key to understanding heterogeneity. *Nature reviews. Neurology*, 17(6), 349–361. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00486-9>
50. Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G. M., Hardy, J., Lang, A. E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 29(4), 454–462. <https://doi.org/10.1002/mds.25844>
51. Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. (2015). Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control

- study. *The Lancet. Neurology*, 14(1), 57–64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X)
52. Gustafsson, H., Nordström, A., & Nordström, P. (2015). Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology*, 84(24), 2422–2429. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001684>
53. Fereshtehnejad, S. M., Yao, C., Pelletier, A., Montplaisir, J. Y., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2019). Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain : a journal of neurology*, 142(7), 2051–2067. <https://doi.org/10.1093/brain/awz111>
54. Greenland, J. C., Williams-Gray, C. H., & Barker, R. A. (2019). The clinical heterogeneity of Parkinson's disease and its therapeutic implications. *The European journal of neuroscience*, 49(3), 328–338. <https://doi.org/10.1111/ejn.14094>
55. Iwaki, H., Blauwendraat, C., Leonard, H. L., Liu, G., Maple-Grødem, J., Corvol, J. C., Pihlstrøm, L., van Nimwegen, M., Hutten, S. J., Nguyen, K. H., Rick, J., Eberly, S., Faghri, F., Auinger, P., Scott, K. M., Wijeyekoon, R., Van Deerlin, V. M., Hernandez, D. G., Day-Williams, A. G., Brice, A., ... Nalls, M. A. (2019). Genetic risk of Parkinson disease and progression:: An analysis of 13 longitudinal cohorts. *Neurology. Genetics*, 5(4), e348. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000348>
56. Fereshtehnejad, S. M., Romenets, S. R., Anang, J. B., Latreille, V., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2015). New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA neurology*, 72(8), 863–873. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0703>
57. De Pablo-Fernández, E., Lees, A. J., Holton, J. L., & Warner, T. T. (2019). Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson

Disease. *JAMA* *neurology*, 76(4), 470–479.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4377>

58. Bäckström, D., Granåsen, G., Domellöf, M. E., Linder, J., Jakobson Mo, S., Riklund, K., Zetterberg, H., Blennow, K., & Forsgren, L. (2018). Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease: A population-based study. *Neurology*, 91(22), e2045–e2056.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006576>
59. Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature reviews. Neurology*, 15(10), 565–581. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>
60. Knudsen, K., Fedorova, T. D., Hansen, A. K., Sommerauer, M., Otto, M., Svendsen, K. B., Nahimi, A., Stokholm, M. G., Pavese, N., Beier, C. P., Brooks, D. J., & Borghammer, P. (2018). In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study. *The Lancet. Neurology*, 17(7), 618–628. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30162-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30162-5)
61. Doppler, K., Jentschke, H. M., Schulmeyer, L., Vadasz, D., Janzen, A., Luster, M., Höffken, H., Mayer, G., Brumberg, J., Booij, J., Musacchio, T., Klebe, S., Sittig-Wiegand, E., Volkmann, J., Sommer, C., & Oertel, W. H. (2017). Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, 133(4), 535–545.  
<https://doi.org/10.1007/s00401-017-1684-z>
62. Johnson, M. E., Stecher, B., Labrie, V., Brundin, L., & Brundin, P. (2019). Triggers, Facilitators, and Aggravators: Redefining Parkinson's Disease Pathogenesis. *Trends in neurosciences*, 42(1), 4–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.007>
63. Adler, C. H., Beach, T. G., Zhang, N., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N., Mehta, S. H., Sabbagh, M. N., Serrano, G. E., Sue, L. I., Belden, C. M., Powell, J., Jacobson, S. A., Zamrini, E., Shprecher, D., Davis, K. J., Dugger, B. N., & Hentz, J. G. (2019). Unified Staging System for Lewy Body Disorders:



- Clinicopathologic Correlations and Comparison to Braak Staging. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 78(10), 891–899. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz080>
64. Walker, L., Stefanis, L., & Attems, J. (2019). Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies - current issues and future directions. *Journal of neurochemistry*, 150(5), 467–474. <https://doi.org/10.1111/jnc.14698>
65. Park, H. R., Youn, J., Cho, J. W., Oh, E. -S., Kim, J. S., Park, S., Jang, W., & Park, J. S. (2018). Characteristic Motor and Nonmotor Symptoms Related to Quality of Life in Drug-Naïve Patients with Late-Onset Parkinson Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 18(1), 19-25. <https://doi.org/10.1159/000484249>
66. Li, S., & Le, W. (2017). Milestones of Parkinson's Disease Research: 200 Years of History and Beyond. *Neuroscience bulletin*, 33(5), 598–602. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0178-2>
67. Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386 (9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
68. Holden, S. K., Finseth, T., Sillau, S. H., & Berman, B. D. (2018). Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo Parkinson Disease from the Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. *Movement disorders clinical practice*, 5(1), 47-53. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12553>
69. Sui, X., Zhou, C., Li, J., Chen, L., Yang, X., & Li, F. (2019). Hyposmia as a Predictive Marker of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2019, 3753786. <https://doi.org/10.1155/2019/3753786>
70. Albers, J. A., Chand, P., & Anch, A. M. (2017). Multifactorial sleep disturbance in Parkinson's disease. *Sleep medicine*, 35, 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.026>
71. Schapira, A., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 18(7), 435-450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>



72. Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 22 Suppl 1, S119-S122. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
73. Hermanowicz, N., Jones, S. A., & Hauser, R. A. (2019). Impact of non-motor symptoms in Parkinson's disease: a PMDAAlliance survey. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2205–2212. <https://doi.org/10.2147/NDT.S213917>
74. Ragab, O. A., Elheneedy, Y. A., & Bahnasy, W. S. (2019, April 16). Non-motor symptoms in newly diagnosed Parkinson's disease patients. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 55(1). <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0070-2>
75. Демченко, А. В., Бірюк, В. В., Абрамов, А. В. (2021). Активність маркерів оксидативного та нітрозативного стресів у плазмі крові пацієнтів із хворобою Паркінсона на ранніх стадіях. *Патологія*, 18(2), 183–188. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.233431>
76. Shao, Y. P., & Le, W. D. (2019). Recent advances and perspectives of metabolomics-based investigations in Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14, Article 3. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0304-2>
77. Alafuzoff, I., & Hartikainen, P. (2017). Alpha-synucleinopathies. *Handbook of clinical neurology*, 145, 339-353. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00024-9>
78. Rocha, E. M., De Miranda, B., & Sanders, L. H. (2018). Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 109(Pt B), 249-257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.004>
79. Xu, L., & Pu, J. (2016). Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: From Pathogenetic Dysfunction to Potential Clinical Application. *Parkinson's disease*, 2016, 1720621. <https://doi.org/10.1155/2016/1720621>
80. Dehay, B., Bourdenx, M., Gorry, P., Przedborski, S., Vila, M., Hunot, S., Singleton, A., Olanow, C. W., Merchant, K. M., Bezard, E., Petsko, G. A., & Meissner, W. G. (2015). Targeting  $\alpha$ -synuclein for treatment of Parkinson's





- disease: mechanistic and therapeutic considerations. *The Lancet. Neurology*, 14(8), 855–866. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00006-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00006-X)
81. Musgrove, R. E., Helwig, M., Bae, E. J., Aboutalebi, H., Lee, S. J., Ulusoy, A., & Di Monte, D. A. (2019). Oxidative stress in vagal neurons promotes parkinsonian pathology and intercellular  $\alpha$ -synuclein transfer. *The Journal of clinical investigation*, 129(9), 3738–3753. <https://doi.org/10.1172/JCI127330>
82. Wang, T., & Wang, B. (2014). Association between Glutathione S-transferase M1/Glutathione S-transferase T1 polymorphisms and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, 338(1-2), 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.12.018>
83. Picón-Pagès, P., Garcia-Buendia, J., & Muñoz, F. J. (2019). Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain. *Biochimica et biophysica acta*, 1865(8), 1949-1967. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.11.007>
84. Tsikas, D. (2017). What we-authors, reviewers and editors of scientific work-can learn from the analytical history of biological 3-nitrotyrosine. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1058, 68-72. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.05.012>
85. Burai, R., Ait-Bouziad, N., Chiki, A., & Lashuel, H.A. (2015). Elucidating the Role of Site-Specific Nitration of  $\alpha$ -Synuclein in the Pathogenesis of Parkinson's Disease via Protein Semisynthesis and Mutagenesis. *Journal of the American Chemical Society*, 137(15), 5041-5052. <https://doi.org/10.1021/ja5131726>
86. Feng, J., Chen, X., Guan, B., Li, C., Qiu, J., & Shen, J. (2018). Inhibition of Peroxynitrite-Induced Mitophagy Activation Attenuates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Molecular neurobiology*, 55(8), 6369- 6386. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0859-x>
87. Fernández-Espejo, E., Rodríguez de Fonseca, F., Suárez, J., Tolosa, E., Vilas, D., Aldecoa, I., Berenguer, J., & Damas-Hermoso, F. (2021). Native  $\alpha$ -Synuclein, 3-Nitrotyrosine Proteins, and Patterns of Nitro- $\alpha$ -Synuclein-Immunoreactive Inclusions in Saliva and Submandibular Gland in Parkinson's

- Disease. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 10(5), 715.  
<https://doi.org/10.3390/antiox10050715>
88. Cardinali, D. P. (2019). Melatonin: Clinical Perspectives in Neurodegeneration. *Frontiers in endocrinology*, 10, 480. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00480>
89. Gallardo-Fernández, M., Hornedo-Ortega, R., Cerezo, A. B., Troncoso, A. M., & García-Parrilla, M. C. (2019). Melatonin, protocatechuic acid and hydroxytyrosol effects on vitagenes system against alpha-synuclein toxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 134, 110817. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110817>
90. Wei, H. J., DU, M., & Bai, H. Y. (2019). Correlations of Melatonin and Glutathione Levels with Oxidative Stress Mechanism in Parkinson's Disease. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 41(2), 183-187. <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.10775>
91. Uysal, H. A., Tıftıkcıoğlu, B. I., Öcek, L., & Zorlu, Y. (2018). Serum Levels of Melatonin and Sleep Evaluation Scales in the Diagnosis of Sleep Disorders in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. *Noro psikiyatri arsivi*, 56(4), 264-268. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.19367>
92. Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
93. Fengler, S., Liepelt-Scarfone, I., Brockmann, K., Schäffer, E., Berg, D., & Kalbe, E. (2017). Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 32(12), 1655–1666. <https://doi.org/10.1002/mds.27135>
94. Chandler, J. M., Nair, R., Biglan, K., Ferries, E. A., Munsie, L. M., Changamire, T., & Patel, N. (2021). Characteristics of Parkinson's Disease in Patients with and without Cognitive Impairment. *Journal of Parkinson's disease*, 11(3), 1381–1392. <https://doi.org/10.3233/JPD-202190>
95. Goldman, J. G., Vernaleo, B. A., Camicioli, R., Dahodwala, N., Dobkin, R. D., Ellis, T., Galvin, J. E., Marras, C., Edwards, J., Fields, J., Golden, R., Karlawish,





- J., Levin, B., Shulman, L., Smith, G., Tangney, C., Thomas, C. A., Tröster, A. I., Uc, E. Y., . . . Simmonds, D. (2018, June 26). Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *Npj Parkinson's Disease*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0055-3>
96. Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., Petersen, R. C., . . . Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
97. Erro, R., Santangelo, G., Barone, P., Picillo, M., Amboni, M., Longo, K., Giordano, F., Moccia, M., Allocca, R., Pellecchia, M. T., & Vitale, C. (2014). Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease?. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 27(4), 276–281. <https://doi.org/10.1177/0891988714532015>
98. Purri, R., Brennan, L., Rick, J., Xie, S. X., Deck, B. L., Chahine, L. M., Dahodwala, N., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., Morley, J. F., Akhtar, R. S., Trojanowski, J. Q., Siderowf, A., & Weintraub, D. (2020). Subjective Cognitive Complaint in Parkinson's Disease Patients With Normal Cognition: Canary in the Coal Mine?. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 35(9), 1618–1625. <https://doi.org/10.1002/mds.28115>
99. Chua, C. Y., Koh, M., Chia, N. S., Ng, S. Y., Saffari, S. E., Wen, M. C., Chen, R. Y., Choi, X., Heng, D. L., Neo, S. X., Tay, K. Y., Au, W. L., Tan, E. K., Tan, L. C., & Xu, Z. (2021). Subjective cognitive Complaints in early Parkinson's disease patients with normal cognition are associated with affective symptoms. *Parkinsonism & related disorders*, 82, 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.11.013>



100. Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 753–772. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>
101. Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 27(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
102. Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*, 88(8), 767–774. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003634>
103. Jones, J. D., Kuhn, T. P., & Szymkowicz, S. M. (2018). Reverters from PD-MCI to cognitively intact are at risk for future cognitive impairment: Analysis of the PPMI cohort. *Parkinsonism & related disorders*, 47, 3–7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.12.006>
104. Perez, F., Helmer, C., Foubert-Samier, A., Auriacombe, S., Dartigues, J. F., & Tison, F. (2012). Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: a 15-year population-based study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 8(6), 463–469. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.09.230>
105. Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., Brayne, C., Kolachana, B. S., Weinberger, D. R., Sawcer, S. J., & Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 11), 2958–2969. <https://doi.org/10.1093/brain/awp245>
106. Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's



- disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(11), 1258–1264. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>
107. Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(6), 837–844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
108. Buter, T. C., van den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*, 70(13), 1017–1022. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24>
109. Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 63–75.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
110. Gonzalez-Latapi, P., Bayram, E., Litvan, I., & Marras, C. (2021). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*, 11(5), 74. <https://doi.org/10.3390/bs11050074>
111. Skorvanek, M., Goldman, J. G., Jahanshahi, M., Marras, C., Rektorova, I., Schmand, B., van Duijn, E., Goetz, C. G., Weintraub, D., Stebbins, G. T., Martinez-Martin, P., & members of the MDS Rating Scales Review Committee (2018). Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 33(2), 208–218. <https://doi.org/10.1002/mds.27233>
112. Helfrich, R. F., & Knight, R. T. (2019). Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. *Handbook of clinical neurology*, 160, 543–558. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00036-9>
113. Tokic, K., Titlic, M., Beganovic-Petrovic, A., Suljic, E., Romac, R., & Silic, S. (2016). P300 Wave Changes in Patients with Parkinson's Disease. *Medical*

*archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 70(6), 453–456.

<https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.453-456>

114. Lopes, M. D. S., Melo, A. D. S., & Nóbrega, A. C. (2014, April). Delayed latencies of auditory evoked potential P300 are associated with the severity of Parkinson's disease in older patients. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 72(4), 296–300. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20140005>
115. Демченко А.В. (2017). *Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування)*. [Дис. док. мед. наук, Київ, Нац. мед. академія після диплом. освіти ім. П. Л. Шупика].
116. Sveinbjornsdottir S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 139 Suppl 1, 318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
117. Chen, H., Burton, E. A., Ross, G. W., Huang, X., Savica, R., Abbott, R. D., Ascherio, A., Caviness, J. N., Gao, X., Gray, K. A., Hong, J. S., Kamel, F., Jennings, D., Kirshner, A., Lawler, C., Liu, R., Miller, G. W., Nussbaum, R., Peddada, S. D., Rick, A. C., ... Zhang, J. (2013). Research on the premotor symptoms of Parkinson's disease: clinical and etiological implications. *Environmental health perspectives*, 121(11-12), 1245–1252. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306967>
118. Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., Weintraub, D., Sampaio, C., & the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee (2019). Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(2), 180–198. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>
119. McAusland, L., & Addington, J. (2018). Biofeedback to treat anxiety in young people at clinical high risk for developing psychosis. *Early intervention in psychiatry*, 12(4), 694–701. <https://doi.org/10.1111/eip.12368>



120. Goessl, V. C., Curtiss, J. E., & Hofmann, S. G. (2017). The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 47(15), 2578–2586. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001003>
121. Schoenberg, P. L., & David, A. S. (2014). Biofeedback for psychiatric disorders: a systematic review. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 39(2), 109–135. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9246-9>
122. Alneyadi, M., Drissi, N., Almeqbaali, M., & Ouhbi, S. (2021). Biofeedback-Based Connected Mental Health Interventions for Anxiety: Systematic Literature Review. *JMIR mHealth and uHealth*, 9(4), e26038. <https://doi.org/10.2196/26038>
123. Демченко, А. В. (2016). Біоадаптивне управління в комплексному лікуванні психоемоційних розладів у хворих на хронічну ішемію мозку. *Український Неврологічний Журнал*, 1, 55–61.
124. Banerjee, S., & Argáez, C. (2017). *Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
125. Duarte-Moreira, R. J., Castro, K. V., Luz-Santos, C., Martins, J., Sá, K. N., & Baptista, A. F. (2018). Electromyographic Biofeedback in Motor Function Recovery After Peripheral Nerve Injury: An Integrative Review of the Literature. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 43(4), 247–257. <https://doi.org/10.1007/s10484-018-9403-7>
126. Kondo, K., Noonan, K. M., Freeman, M., Ayers, C., Morasco, B. J., & Kansagara, D. (2019). Efficacy of Biofeedback for Medical Conditions: an Evidence Map. *Journal of general internal medicine*, 34(12), 2883–2893. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05215-z>
127. Que, D. S., & Jamora, R. (2021). Citicoline as Adjuvant Therapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Clinical therapeutics*, 43(1), e19–e31. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.11.009>
128. Nakazaki, E., Mah, E., Sanoshy, K., Citrolo, D., & Watanabe, F. (2021). Citicoline and Memory Function in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-

- Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of nutrition*, 151(8), 2153–2160. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab119>
129. Grieb P. (2014). Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS drugs*, 28(3), 185–193. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0144-8>
130. Zamroziewicz, M. K., Zwillig, C. E., & Barbey, A. K. (2016). Inferior Prefrontal Cortex Mediates the Relationship between Phosphatidylcholine and Executive Functions in Healthy, Older Adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 226. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00226>
131. Poly, C., Massaro, J. M., Seshadri, S., Wolf, P. A., Cho, E., Krall, E., Jacques, P. F., & Au, R. (2011). The relation of dietary choline to cognitive performance and white-matter hyperintensity in the Framingham Offspring Cohort. *The American journal of clinical nutrition*, 94(6), 1584–1591. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.008938>
132. Nurk, E., Refsum, H., Bjelland, I., Drevon, C. A., Tell, G. S., Ueland, P. M., Vollset, S. E., Engedal, K., Nygaard, H. A., & Smith, D. A. (2013). Plasma free choline, betaine and cognitive performance: the Hordaland Health Study. *The British journal of nutrition*, 109(3), 511–519. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001249>
133. Papandreou, C., Moré, M., & Bellamine, A. (2020). Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect?. *Nutrients*, 12(5), 1330. <https://doi.org/10.3390/nu12051330>
134. Gareri, P., Castagna, A., Cotroneo, A. M., Putignano, S., De Sarro, G., & Bruni, A. C. (2015). The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clinical interventions in aging*, 10, 1421–1429. <https://doi.org/10.2147/CIA.S87886>
135. Fioravanti, M., & Yanagi, M. (2005). Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic





- cerebral disorders in the elderly. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD000269. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000269.pub3>
136. Synoradzki, K., & Grieb, P. (2019). Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients*, 11(7), 1569. <https://doi.org/10.3390/nu11071569>
137. Castagna, A., Cotroneo, A. M., Ruotolo, G., & Gareri, P. (2016). The CITIRIVAD Study: CITIcoline plus RIVAstigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clinical drug investigation*, 36(12), 1059–1065. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0454-3>
138. Gareri, P., Castagna, A., Cotroneo, A. M., Putignano, D., Conforti, R., Santamaria, F., Marino, S., & Putignano, S. (2017). The Citicholinage Study: Citicoline Plus Cholinesterase Inhibitors in Aged Patients Affected with Alzheimer's Disease Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 56(2), 557–565. <https://doi.org/10.3233/JAD-160808>
139. McGlade, E., Agoston, A. M., DiMuzio, J., Kizaki, M., Nakazaki, E., Kamiya, T., & Yurgelun-Todd, D. (2019). The Effect of Citicoline Supplementation on Motor Speed and Attention in Adolescent Males. *Journal of attention disorders*, 23(2), 121–134. <https://doi.org/10.1177/1087054715593633>
140. Iulia, C., Ruxandra, T., Costin, L. B., & Liliana-Mary, V. (2017). Citicoline - a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Romanian journal of ophthalmology*, 61(3), 152–158. <https://doi.org/10.22336/rjo.2017.29>
141. Sarıkaya, E., & Doğan, S. (2020). Glutathione Peroxidase in Health and Diseases. In (Ed.), *Glutathione System and Oxidative Stress in Health and Disease*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91009>
142. Li, Z., Wang, P., Yu, Z., Sun, H., Zhang, J., Zhang, J., Cong, Y., Sun, C., Zhang, Y. G., & Ju, X. (2016). Effect of citicoline adjuvant therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(2), 4593-4598.
143. Ahmed, M., Herrmann, N., Chen, J. J., Saleem, M., Oh, P. I., Andrezza, A. C., Kiss, A., & Lanctôt, K. L. (2021). Glutathione Peroxidase Activity Is Altered in Vascular Cognitive Impairment-No Dementia and Is a Potential Marker for



- Verbal Memory Performance. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 79(3), 1285-1296. <https://doi.org/10.3233/JAD-200754>
144. Міністерство охорони здоров'я України. (2018, Серпень 8). *Настанова 00798. Хвороба Паркінсона. Нові Клінічні Протоколи*. Отримано 11 серпня 201877 р. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3579>
145. Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R. G., Moore, C. G., Wenning, G. K., Yahr, M. D., Seidl, L., & Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 19(9), 1020–1028. <https://doi.org/10.1002/mds.20213>
146. Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Barton, B., de Bie, R., Seppi, K., Coelho, M., Sampaio, C., & Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee (2018). International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 33(8), 1248–1266. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>
147. Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
148. Zung W. W. (1971). A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 12(6), 371–379. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(71\)71479-0](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(71)71479-0)
149. Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical



- correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 4(2), 134–139. <https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134>
150. Validating the Stress Audit: The relationship between hypochondriacal and hysterical personality characteristics and reported levels of stress and symptoms. (1985). In B. Mehler, L. Miller, & A. Smith (Eds.), *Conference: Proceedings: Sixteenth Annual Meeting of the Biofeedback Society of America*.
151. Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of personality assessment*, 67(3), 588–597. [https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703\\_13](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13)
152. Міщенко, Т. С., Забродіна Л.П., Міщенко В.М., Бовт Ю.В. (2021). Хронічна інсомнія і методи її корекції (за результатами клінічного дослідження). *Міжнародний неврологічний журнал*, 17(8), 16–25. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.8.2021.250817>
153. Chebotariova, L., Tretiakova, A., Solonovich, O., Globa, M., Sulii, L., & Zolnikova, A. (2020, December 29). Neurophysiological correlates in diagnosis of cognitive disorders in different clinical types of post-concussion syndrome. *Ukrainian Neurological Journal*, 0(4), 21–29. <https://doi.org/10.30978/unj2020-4-21>
154. Anderer, P., Semlitsch, H. V., & Saletu, B. (1996). Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 99(5), 458–472. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(96\)96518-9](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(96)96518-9)
155. Pfeiffer, H. C., Løkkegaard, A., Zoetmulder, M., Friberg, L., & Werdelin, L. (2014). Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta neurologica Scandinavica*, 129(5), 307–318. <https://doi.org/10.1111/ane.12189>
156. Gonzalez-Latapi, P., Bayram, E., Litvan, I., & Marras, C. (2021). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and

- Risk Factors. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*, 11(5), 74.  
<https://doi.org/10.3390/bs11050074>
157. Vásquez, K. A., Valverde, E. M., Aguilar, D. V., & Gabarain, H. H. (2019). Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination. *Dementia & neuropsychologia*, 13(1), 78–81. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-010008>
158. Schrag, A., & Taddei, R. N. (2017). Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *International review of neurobiology*, 133, 623–655.  
<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.024>
159. De Masi, C., Liguori, C., Spanetta, M., Fernandes, M., Cerroni, R., Garasto, E., Pierantozzi, M., Mercuri, N. B., & Stefani, A. (2022). Non-motor symptoms burden in motor-fluctuating patients with Parkinson's disease may be alleviated by safinamide: the VALE-SAFI study. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 10.1007/s00702-022-02538-w. Advance online publication.  
<https://doi.org/10.1007/s00702-022-02538-w>
160. Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2017). Apathy in Parkinson's Disease. *International review of neurobiology*, 133, 657–678.  
<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.025>
161. Maillet, A., Krack, P., Lhommée, E., Météreau, E., Klinger, H., Favre, E., Le Bars, D., Schmitt, E., Bichon, A., Pelissier, P., Fraix, V., Castrioto, A., Sgambato-Faure, V., Broussolle, E., Tremblay, L., & Thobois, S. (2016). The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 139(Pt 9), 2486–2502.  
<https://doi.org/10.1093/brain/aww162>
162. Folmer, R. L., Vachhani, J. J., & Riggins, A. (2021). Electrophysiological Evidence of Auditory and Cognitive Processing Deficits in Parkinson Disease. *BioMed research international*, 2021, 6610908.  
<https://doi.org/10.1155/2021/6610908>



163. Hünerli, D., Emek-Savaş, D. D., Çavuşoğlu, B., Dönmez Çolakoğlu, B., Ada, E., & Yener, G. G. (2019). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(8), 1208–1217. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.314>
164. Ferrazoli, N., Donadon, C., Rezende, A., Skarzynski, P. H., & Sanfins, M. D. (2021). The Application of P300-Long-Latency Auditory-Evoked Potential in Parkinson Disease. *International archives of otorhinolaryngology*, 26(1), e158–e166. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722250>
165. Malec-Litwinowicz, M., Plewka, A., Plewka, D., Bogunia, E., Morek, M., Szczudlik, A., Szubiga, M., & Rudzińska-Bar, M. (2018). The relation between plasma  $\alpha$ -synuclein level and clinical symptoms or signs of Parkinson's disease. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 52(2), 243–251. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.11.009>
166. Parnetti, L., Chiasserini, D., Persichetti, E., Eusebi, P., Varghese, S., Qureshi, M. M., Dardis, A., Deganuto, M., De Carlo, C., Castrioto, A., Balducci, C., Paciotti, S., Tambasco, N., Bembi, B., Bonanni, L., Onofrj, M., Rossi, A., Beccari, T., El-Agnaf, O., & Calabresi, P. (2014). Cerebrospinal fluid lysosomal enzymes and alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 29(8), 1019–1027. <https://doi.org/10.1002/mds.25772>
167. Niu, M., Li, Y., Li, G., Zhou, L., Luo, N., Yao, M., Kang, W., & Liu, J. (2020). A longitudinal study on  $\alpha$ -synuclein in plasma neuronal exosomes as a biomarker for Parkinson's disease development and progression. *European journal of neurology*, 27(6), 967–974. <https://doi.org/10.1111/ene.14208>
168. Yuan, Y., Tong, Q., Zhang, L., Jiang, S., Zhou, H., Zhang, R., Zhang, S., Xu, Q., Li, D., Zhou, X., Ding, J., & Zhang, K. (2016). Plasma antioxidant status and motor features in de novo Chinese Parkinson's disease patients. *The*



*International journal of neuroscience*, 126(7), 641–646.

<https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1054031>

169. Gökçe Çokal, B., Yurtdaş, M., Keskin Güler, S., Güneş, H. N., Ataç Uçar, C., Aytaç, B., Durak, Z. E., Yoldaş, T. K., Durak, İ., & Çubukçu, H. C. (2017). Serum glutathione peroxidase, xanthine oxidase, and superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in patients with Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 38(3), 425–431. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2782-8>
170. Wei, Z., Li, X., Li, X., Liu, Q., & Cheng, Y. (2018). Oxidative Stress in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 236. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00236>
171. Vida, C., Kobayashi, H., Garrido, A., Martínez de Toda, I., Carro, E., Molina, J. A., & De la Fuente, M. (2019). Lymphoproliferation Impairment and Oxidative Stress in Blood Cells from Early Parkinson's Disease Patients. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 771. <https://doi.org/10.3390/ijms20030771>
172. Демченко, А. В., Беленічев, І. Ф., Боброва, В. І. (2016). Фармакологічна корекція стану системи глутатіону крові хворих на хронічну ішемію мозку. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 6, 89-96.
173. Chung, C. C., Chan, L., Chen, J. H., Hung, Y. C., & Hong, C. T. (2021). Plasma Extracellular Vesicle  $\alpha$ -Synuclein Level in Patients with Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 11(5), 744. <https://doi.org/10.3390/biom11050744>
174. Lin, C. H., Liu, H. C., Yang, S. Y., Yang, K. C., Wu, C. C., & Chiu, M. J. (2019). Plasma pS129- $\alpha$ -Synuclein Is a Surrogate Biofluid Marker of Motor Severity and Progression in Parkinson's Disease. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1601. <https://doi.org/10.3390/jcm8101601>
175. Odebrecht Vargas Nunes, S., Pizzo de Castro, M. R., Ehara Watanabe, M. A., Losi Guembarovski, R., Odebrecht Vargas, H., Reiche, E. M., Kaminami Morimoto, H., Dodd, S., & Berk, M. (2014). Genetic polymorphisms in



- glutathione-S-transferases are associated with anxiety and mood disorders in nicotine dependence. *Psychiatric genetics*, 24(3), 87–93. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000023>
176. Сюсюка В. Г. (2018). *Клініко-патогенетичні аспекти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з урахуванням психоемоційного стану та їх медико-психологічна корекція*. [Дис. док. мед. наук, Київ, Нац. мед. академія після диплом. освіти ім. П. Л. Шупика].
177. Svatikova, A., Wolk, R., Wang, H. H., Otto, M. E., Bybee, K. A., Singh, R. J., & Somers, V. K. (2004). Circulating free nitrotyrosine in obstructive sleep apnea. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 287(2), R284–R287. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00241.2004>
178. Jelic, S., Padeletti, M., Kawut, S. M., Higgins, C., Canfield, S. M., Onat, D., Colombo, P. C., Basner, R. C., Factor, P., & LeJemtel, T. H. (2008). Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*, 117(17), 2270–2278. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512>
179. Cakmak, E. & Akaydin, Sevgi & Caliskan-Can, Emel & Fırat, Hikmet & Ardic, Sadik. (2015). Serum nitrotyrosine and nitric oxide measurements in obstructive sleep apnea syndrome. *Oxidation Communications*, 38. 2064-2075.
180. Hall, D. A., Robertson, E. E., Leehey, M., McAsey, A., Ouyang, B., Berry-Kravis, E., & O'Keefe, J. A. (2020). Open-label pilot clinical trial of citicoline for fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *PloS one*, 15(2), e0225191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225191>
181. Seritan, A. L., Nguyen, D. V., Mu, Y., Tassone, F., Bourgeois, J. A., Schneider, A., Cogswell, J. B., Cook, K. R., Leehey, M. A., Grigsby, J., Olichney, J. M., Adams, P. E., Legg, W., Zhang, L., Hagerman, P. J., & Hagerman, R. J. (2014). Memantine for fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(3), 264–271. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08546>



182. Arcadi, F. A., Corallo, F., Torrisi, M., Scarfi, C., Lo Buono, V., Formica, C., Bramanti, P., Marino, S., Bonanno, L., & De Cola, M. C. (2021). Role of citicoline and choline in the treatment of post-stroke depression: an exploratory study. *The Journal of international medical research*, *49*(11), 3000605211055036. <https://doi.org/10.1177/03000605211055036>
183. Roohi-Azizi, M., Arabzadeh, S., Amidfar, M., Salimi, S., Zarindast, M. R., Talaei, A., & Akhondzadeh, S. (2017). Citicoline Combination Therapy for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical neuropharmacology*, *40*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000185>
184. Brown, E. S., Van Enkevort, E., Kulikova, A., Escalante, C., Nakamura, A., Ivleva, E. I., & Holmes, T. (2019). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Citicoline in Patients with Alcohol Use Disorder. *Alcoholism, clinical and experimental research*, *43*(2), 317–323. <https://doi.org/10.1111/acer.13928>
185. Abdolmaleki, A., Moghimi, A., Ghayour, M. B., & Rassouli, M. B. (2016). Evaluation of neuroprotective, anticonvulsant, sedative and anxiolytic activity of citicoline in rats. *European journal of pharmacology*, *789*, 275 – 279. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.07.048>
186. Макаренко, О.В., Криворучко, Т.М. (2017). Нейротропні ефекти цитиколіну за умов сумісного інтрагастрального введення з амантадином. *Вісник проблем біології і медицини*, *3*(1), 154 – 157.
187. Bloomfield, M. A., McCutcheon, R. A., Kempton, M., Freeman, T. P., & Howes, O. (2019). The effects of psychosocial stress on dopaminergic function and the acute stress response. *eLife*, *8*, e46797. <https://doi.org/10.7554/eLife.46797>
188. Dong, M. X., Chen, G. H., & Hu, L. (2020). Dopaminergic System Alteration in Anxiety and Compulsive Disorders: A Systematic Review of Neuroimaging Studies. *Frontiers in neuroscience*, *14*, 608520. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.608520>





189. Hjorth, O. R., Frick, A., Gingnell, M., Hoppe, J. M., Faria, V., Hultberg, S., Alaie, I., Månsson, K., Wahlstedt, K., Jonasson, M., Lubberink, M., Antoni, G., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2021). Expression and co-expression of serotonin and dopamine transporters in social anxiety disorder: a multitracer positron emission tomography study. *Molecular psychiatry*, 26(8), 3970–3979. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0618-7>
190. Dallé, E., & Mabandla, M. V. (2018). Early Life Stress, Depression And Parkinson's Disease: A New Approach. *Molecular brain*, 11(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0356-9>
191. Sielski, R., Rief, W., & Glombiewski, J. A. (2017). Efficacy of Biofeedback in Chronic back Pain: a Meta-Analysis. *International journal of behavioral medicine*, 24(1), 25–41. <https://doi.org/10.1007/s12529-016-9572-9>
192. Simón, M. A., Bueno, A. M., Otero, P., Vázquez, F. L., & Blanco, V. (2019). A Randomized Controlled Trial on the Effects of Electromyographic Biofeedback on Quality of Life and Bowel Symptoms in Elderly Women With Dyssynergic Defecation. *International journal of environmental research and public health*, 16(18), 3247. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183247>
193. Kropp, P., Meyer, B., Meyer, W., & Dresler, T. (2017). An update on behavioral treatments in migraine - current knowledge and future options. *Expert review of neurotherapeutics*, 17(11), 1059–1068. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1377611>
194. Бірюк, В.В. (2020). Біоадаптивне управління в корекції когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з ранніми стадіями хвороби Паркінсона. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(157), 89 – 93. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-89-93>
195. Демченко, А. В., Бірюк В.В. (2020). Особливості психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона. *Запорожский медицинский журнал*, 22, 2 (119), 250 – 255. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200630>



196. Demchenko, A. V., Biriuk, V.V. (2021). Impact of neuroprotective therapy on cognition and oxidative stress in the early stages of Parkinson's disease. *Патологія*, 18, (3), 352 – 355. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.247142>
197. Demchenko, A. V., Gorbachova S.V., Biriuk, V.V. (2020). Clinical and diagnostical values of plasma  $\alpha$ -synuclein and melatonin levels in early stages of Parkinson's disease. *Biological Markers and Guided Therapy*, 7(1), 51 – 60. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2020.91020>
198. Бірюк, В. В. (2019, Травень 13 – 17). Особливості когнітивного викликаного потенціалу P300 на ранніх стадіях хвороби Паркінсона. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя: ЗДМУ*, 35.
199. Demchenko A.V., Biriuk, V.V. (2019). DOES A-SYNUCLEIN LEVEL IN BIOLOGICAL FLUIDS CORRELATE WITH SEVERITY OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE? (REVIEW). *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal*, 3 (1), 116 – 117. <https://10.29256/v.03.01.2019.escbm81>
200. Бірюк, В.В. (2021, Квітень 15 – 16). Ефективність біофідбек-тренінгів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя: ЗДМУ*, 51.





## Додаток А1


  
 Директор  
 «Інститут геронтології  
 ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»  
 акад. НАМН Владислав БЕЗРУКОВ  
 «05» липня 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: застосування когнітивного викликаного потенціалу Р300 у пацієнтів на I-II стадіях хвороби Паркінсона
2. Установа розробника: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Бірюк Варвара Володимирівна
3. Джерело інформації: Демченко А.В., Бірюк В.В. Особливості психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Т.22, № 2 (119). – С. 250-255.
4. Впроваджено: принципи нейрофізіологічної оцінки когнітивних функцій у пацієнтів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона
5. Термін впровадження: з 01.2022 по 06.2022.
6. Базова установа, яка проводить впровадження: ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
7. Форма впровадження: в лікувально-діагностичний процес згідно науково-дослідної роботи „Встановити прогностичну значимість мультимодальних біомаркерів в діагностиці фенотипічних особливостей клінічного перебігу хвороби Паркінсона, можливість їх застосування для оцінки ефективності патогенетичної терапії,»
8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.  
Пропозиція обговорена та затверджена на Вченій раді Інституту геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України протокол від 05 липня 2022 р. № 4.

Завідувач відділу

Вікової фізіології та патології нервової системи.

Віктор ХОЛІН/





## Додаток А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського,  
д.мед.н., професор



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: застосування біоадаптивного управління у пацієнтів на I-II стадіях хвороби Паркінсона
2. Установа розробника: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Бірюк Варвара Володимирівна
3. Джерело інформації: Бірюк В.В. Біоадаптивне управління в корекції когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з ранніми стадіями хвороби Паркінсона // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Вип.3 (157). – С. 89-93.
4. Впроваджено: принципи призначення біофідбек-терапії пацієнтам на ранніх стадіях хвороби Паркінсона
5. Термін впровадження: з 01.2021 по 06.2021.
6. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
7. Форма впровадження: в навчальний процес – лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів, інтернів, курсантів.
8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол від ... 15.06.2021 р. № 10)

Завідувачка кафедри неврології  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського,  
д.мед.н., професор

 С.І. Шкробот



## Додаток АЗ



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ПП «Медичний центр  
«Салюс-плюс»

Томах Н.В.

*[Signature]* 23/06 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки психоемоційного стану у пацієнтів на I-II стадіях хвороби Паркінсона  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Демченко Аліна Вікторівна, Бірюк Варвара Володимирівна  
(установа-розробник, її поштова адреса, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Демченко А.В., Бірюк В.В. Особливості психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Т.22, № 2 (119). – С. 250-255.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: ПП «Медичний центр «Салюс-плюс», 69000, м. Запоріжжя, вул. Перемоги, 19.
5. Строки впровадження: з 01.2021 по 06.2021
6. Загальна кількість спостережень: 21
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): дозволяє підвищити ступінь оцінки психоемоційного стану у пацієнтів на I-II стадіях хвороби Паркінсона
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження у клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

Лікар-невропатолог

*[Signature]*  
23.06.2021 р.



В.В.Зубкова






## Додаток А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи  
Запорізького державного медичного  
університету,  
д.мед.н., професор

  
Візір В.А.

09.06.2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: застосування біоадаптивного управління у пацієнтів на I-II стадіях хвороби Паркінсона
2. Установа розробника: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Бірюк Варвара Володимирівна
3. Джерело інформації: Бірюк В.В. Біоадаптивне управління в корекції когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з ранніми стадіями хвороби Паркінсона // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Вип.3 (157). – С. 89-93.
4. Впроваджено: принципи призначення біофідбек-терапії пацієнтам на ранніх стадіях хвороби Паркінсона
5. Термін впровадження: з 01.2021 по 06.2022.
6. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету.
7. Форма впровадження : в навчальний процес – лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів, інтернів, курсантів.
8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету (протокол від 09.06.2022 р. № 11.)

Завідувач кафедри сімейної медицини,  
терапії, кардіології та неврології ФПО  
Запорізького державного  
медичного університету,  
д.мед.н., професор



В.І. Кривенко



## Додаток А5



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення обов'язкової діагностичної програми для пацієнтів на I-II стадіях хвороби Паркінсона  
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Демченко Аліна Вікторівна, Бірюк Варвара Володимирівна  
 (установа-розробник, її поштова адреса, ПІБ авторів)
1. Джерело інформації: Демченко А.В., Бірюк В.В. Особливості психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Т.22, № 2 (119). – С. 250-255.  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
3. Місце впровадження: діагностичний центр «Здоров'я» ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.
4. Строки впровадження: з 01.2021 по 06.2021
5. Загальна кількість спостережень: 32
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): дозволяє підвищити ефективність діагностики когнітивних розладів у пацієнтів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Клінічна ефективність	95%	96,88%

7. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження у клінічно-діагностичну практику

Відповідальний за впровадження:

в.о.зав. діагностичного відділення

ННМЦ «Університетська клініка»

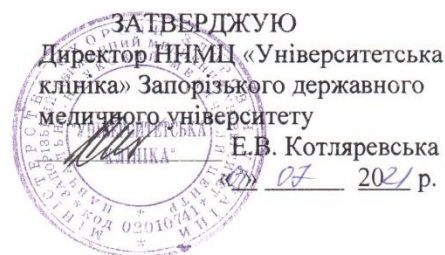
Запорізького державного медичного університету

С.В. Садовська

08 07 2021 р.



## Додаток А6



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація корекції психоемоційного стану у пацієнтів на I-II стадіях хвороби Паркінсона  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Демченко Аліна Вікторівна, Бірюк Варвара Володимирівна  
(установа-розробник, її поштова адреса, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Бірюк В.В. Біоадаптивне управління в корекції когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з ранніми стадіями хвороби Паркінсона // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Вип.3 (157). – С. 89-93.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: неврологічне відділення ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.
5. Строки впровадження: з 01.2021 по 06.2021
6. Загальна кількість спостережень: 29
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): дозволяє підвищити ефективність корекції психоемоційного стану у пацієнтів на I-II стадіях хвороби Паркінсона методом біоадаптивного управління

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Клінічна ефективність	89,86%	86,21%


8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження у клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

в.о.зав. неврологічного відділення

ННМЦ «Університетська клініка»

Запорізького державного медичного університету

 А.С. Біленький

«07» 07 2021 р.





## Додаток А7

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Директор КНП «Міська лікарня №6» ЗОР  
 І.Г. Віцина  
 «07» 07 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки психоемоційного стану у пацієнтів на I-II стадіях хвороби Паркінсона  
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Демченко Аліна Вікторівна, Бірюк Варвара Володимирівна  
 (установа-розробник, її поштова адреса, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Демченко А.В., Бірюк В.В. Особливості психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Т.22, № 2 (119). – С. 250-255.  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: відділення загальної неврології та ранньої діагностики цереброваскулярних захворювань КНП «Міська лікарня №6» ЗОР, 69035, м. Запоріжжя, вул. Сталеварів, 34.
5. Строки впровадження: з 01.2021 по 06.2021
6. Загальна кількість спостережень: 25
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): дозволяє підвищити ступінь оцінки психоемоційного стану у пацієнтів на I-II стадіях хвороби Паркінсона
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження у клінічну практику

Відповідальний за впровадження:  
 завідувачка відділення  
 загальної неврології  
 та ранньої діагностики  
 цереброваскулярних захворювань  
 КНП «Міська лікарня №6» ЗОР



Л.В. Кузьменко

«07» 07 2021 р.

## Додаток Б

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Demchenko, A. V., & Biriuk, V. V. (2020, September 28). A modern view on potential biomarkers of Parkinson's disease (review). *Pathologia*, 0(2), 241-247. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212810> (Дисертантом проведений огляд літератури, узагальнення даних, підготовка статті до друку).
2. Демченко, А. В., Бірюк, В. В., Абрамов, А. В. (2021). Активність маркерів оксидативного та нітрозативного стресів у плазмі крові пацієнтів із хворобою Паркінсона на ранніх стадіях. *Патологія*, 18(2), 183–188. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.233431> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
3. Бірюк, В.В. (2020). Біоадаптивне управління в корекції когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з ранніми стадіями хвороби Паркінсона. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(157), 89 – 93. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-89-93> (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
4. Демченко, А. В., Бірюк В.В. (2020). Особливості психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона. *Запорозький медичинський журнал*, 22, 2 (119), 250 – 255. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200630> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
5. Demchenko, A. V., Biriuk, V.V. (2021). Impact of neuroprotective therapy on cognition and oxidative stress in the early stages of Parkinson's disease. *Патологія*, 18, (3), 352 – 355. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.247142>





- (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
6. Demchenko, A. V., Gorbachova S.V., Biriuk, V.V. (2020). Clinical and diagnostic values of plasma  $\alpha$ -synuclein and melatonin levels in early stages of Parkinson's disease. *Biological Markers and Guided Therapy*, 7(1), 51 – 60. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2020.91020> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
  7. Бірюк, В. В. (2019, Травень 13 – 17). Особливості когнітивного викликаного потенціалу P300 на ранніх стадіях хвороби Паркінсона. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя: ЗДМУ, 35.* (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).
  8. Demchenko A.V., Biriuk, V.V. (2019). Does  $\alpha$ -synuclein level in biological fluids correlate with severity of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease? (review). *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal, 3 (1), 116 – 117 (Czech Republic).* <https://10.29256/v.03.01.2019.escbm81> (Дисертантом проведений огляд літератури, узагальнення даних, підготовка тез до друку).
  9. Бірюк, В.В. (2021, Квітень 15 – 16). Ефективність біофідбек-тренінгів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя: ЗДМУ, 51.* (Дисертанту належить ідея тез, проведено відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

## Додаток В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (11-12 квітня 2019 р., м. Запоріжжя) – усна доповідь.
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (13-17 травня 2019 р., м. Запоріжжя) – усна доповідь, публікація тез.
3. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (05-06 березня 2020 р., м. Запоріжжя) – усна доповідь.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології» (12-13 березня 2020 р., м. Харків) – стендова доповідь.
5. 81 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя) – усна доповідь, публікація тез.

**Додаток Г**

## Дизайн дослідження (в таблицях)

Таблиця Г.1 – Таблиця оцінювань пацієнтів з I-II стадіями хвороби Паркінсона, які склали основну групу (n = 100)

План дослідження	1-й візит (1-й день)	2-й візит (10-й – 12-й день)	3-й візит (40-й – 41-й день)	Контрольний візит №1 (для пацієнтів, у яких досліджувалися біомаркери, n = 67) через 12 місяців після 3 візиту	Контрольний візит №2 (для пацієнтів, які не вибули після контрольного візиту №1, n = 55) через 24 місяці після 3 візиту
1	2	3	4	5	6
Інформована згода	+				
Критерії включення/виключення	+				
Демографічні дані	+				
Медична історія	+				
Загальноклінічне обстеження (збір скарг, даних анамнезу життя, об'єктивний огляд, вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень)	+				

## Продовження таблиці Г.1

1	2	3	4	5	6
Неврологічне обстеження: <ul style="list-style-type: none"><li>• збір неврологічних скарг, даних анамнезу захворювання;</li><li>• дослідження неврологічного статусу;</li><li>• оцінка вираженості моторних та немоторних симптомів ХП за MDS UPDRS;</li><li>• опитувальник PDQ-39.</li></ul>	+				
Нейропсихологічне тестування: <ul style="list-style-type: none"><li>• шкала MoCA;</li><li>• тест Zung;</li><li>• шкала Starkstein;</li><li>• бостонський тест на стресостійкість;</li><li>• шкала Бека;</li><li>• анкета оцінки нічного сну.</li></ul>	+	+	+		

*Продовження таблиці Г.1*

1	2	3	4	5	6
Нейрофізіологічне обстеження (КВП Р300)	+	+	+		
Лабораторні дослідження (n = 67) – визначення у плазмі крові рівня: <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\alpha</math>-синуклеїну;</li><li>• мелатоніну;</li><li>• ГПО;</li><li>• ГТ;</li><li>• 3-НТ.</li></ul>	+		+		

Таблиця Г.2 – Таблиця оцінювань осіб групи контролю (n = 20)

План дослідження	1-й візит (1-й день)
Інформована згода	+
Критерії включення/виключення	+
Демографічні дані	+
Медична історія	+
Загальноклінічне обстеження (збір скарг, даних анамнезу життя, об'єктивний огляд, вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень)	+
Неврологічне обстеження: <ul style="list-style-type: none"><li>• збір неврологічних скарг, даних анамнезу;</li><li>• дослідження неврологічного статусу.</li></ul>	+ +
Нейропсихологічне тестування: <ul style="list-style-type: none"><li>• шкала MoCA;</li><li>• тест Zung;</li><li>• шкала Starkstein;</li><li>• бостонський тест на стресостійкість;</li><li>• шкала Бека;</li><li>• анкета оцінки нічного сну.</li></ul>	+ + + + + +
Нейрофізіологічне обстеження (КВП Р300)	+
Лабораторні дослідження – визначення у плазмі крові рівня: <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\alpha</math>-синуклеїну;</li><li>• мелатоніну;</li><li>• ГПО;</li><li>• ГТ;</li><li>• 3-НТ.</li></ul>	+ + + + +

4725514474859071



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;  
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: БІРЮК ВАРВАРА ВОЛОДИМИРІВНА 3418606963;  
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;  
Код юридичної особи в ЄДР: 3418606963;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E5040000004C14E3003CA8C903;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;  
Тип носія особистого ключа: Незахищений;  
Тип підпису: Удосконалений;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису: 15:37 22.12.2022;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)