

Дуве Х.В.¹, Шкробот С.І.¹, Ткаченко О.В.²**Зв'язок між функціональною неспроможністю у повсякденному житті та поліморфізмом генів ACE та AT2R1 у пацієнтів із різними типами енцефалопатій**¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, УкраїнаDuve H.V.¹, Shkrobot S.I.¹, Tkachenko O.V.²**Relationship between functional disability in activities of daily living and ACE and AT2R1 gene polymorphisms in patients with different types of encephalopathies**¹Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraineduve.khrystyna@gmail.com, shkroboti@gmail.com, neurprof@hotmail.com**Вступ**

У структурі неврологічної патології найбільш актуальними та соціально значущими залишаються енцефалопатії різного генезу внаслідок неухильного зростання захворюваності, розвитку виражених нерво-психічних порушень, негативного впливу на якість життя, ранньої інвалідизації пацієнтів, що визначає медико-соціальну значимість їх ранньої діагностики, адекватного лікування та профілактики [1]. Науково встановлено, що при різноманітних порушеннях системного кровообігу, ендо- та екзогенних, вірусних інтоксикаціях, травмах головного мозку передусім страждає чутливий до гіпоксії та токсинів головний мозок, що клінічно маніфестує з розвитком енцефалопатій, які можуть розвиватися в будь-якому віці людини [2]. Когнітивні порушення та функціональна неспроможність є основними проблемами системи охорони здоров'я зі значними економічними витратами. Функціональна неспроможність та інвалідність пов'язані зі зростанням смертності та збільшенням медичних витрат протягом наступних років життя пацієнтів [3]. Зниження когнітивних функцій, пов'язане з основними нейрокогнітивними розладами, зазвичай проявляється зниженням здібностей, необхідних для належного виконання повсякденних функцій [4]. Як когнітивні порушення, так і функціональна неспроможність спричиняють значне навантаження на сім'ю та неформальних опікунів [5], що зумовлює необхідність вивчення даної проблематики.

Ураховуючи значну поширеність енцефалопатій, для оцінки ризику їх виникнення та прогресування надзвичайно важливим є розуміння генетичної основи захворювання. З одного боку, алельний поліморфізм (варіації геному, що визначають індивідуальні особливості особи й полягають у наявності точкових змін

у генах або тандемних повторів у різних кількостях) визначає стійкість індивідуума до певного захворювання, а в інших – схильність до виникнення патології, у тому числі й енцефалопатії [6].

Мета дослідження – проаналізувати ймовірні асоціації між функціональною неспроможністю у повсякденному житті та поліморфізмом генів ACE та AT2R1 у пацієнтів із різними типами енцефалопатій.

Об'єкт і методи дослідження

Було обстежено 96 пацієнтів з енцефалопатіями різного генезу, які перебували на стаціонарному лікуванні у неврологічних відділеннях комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» впродовж 2021–2022 рр. В основу формування груп обстежуваних пацієнтів покладено генез енцефалопатії, зокрема розподіл за типом енцефалопатій був таким: хронічна травматична енцефалопатія (ХТЕ) – 26, хронічна алкогольна енцефалопатія (ХАЕ) – 26, судинна енцефалопатія при хронічній ішемії мозку (ХСЕ) – 18 та післяінфекційна енцефалопатія (ПІЕ) – 26. Контрольну групу становили 12 осіб, репрезентативних за віком і статтю.

З огляду на те, що нині не існує єдиної класифікації енцефалопатій та їхніх стадій, які б чітко враховували генез та клініку кожного типу, то верифікація різних видів енцефалопатії проводилася згідно із запропонованими низкою авторів критеріями [7–9]. Перебіг кожного з досліджуваних підтипів енцефалопатій зумовлюється численними факторами, це: безпосередня причина появи енцефалопатії, вплив даної причини на розвиток і прогресування ушкодження мозкової тканини та клінічні прояви, а також вплив супутніх захворювань та ступеня їх компенсації. Для кожного виду енцефалопатії та залежно від тяжкості

та перебігу захворювання характерний певний спектр неврологічних симптомів: зміни пам'яті та уваги, розлади поведінки, апатія, зниження когнітивних функцій до деменції, екстрапірамідні порушення, пірамідні розлади, кіркові порушення, тазові розлади тощо.

Критерії включення та виключення пацієнтів у дослідження відрізнялися для кожного підтипу енцефалопатій.

Хронічна судинна енцефалопатія (ХСЕ). Критерії включення у дослідження: пацієнти віком від 18 до 75 років, установлення діагнозу ХСЕ згідно з критеріями. Критерії виключення: пацієнти з підозрою на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання; пацієнти, що в анамнезі перенесли інсульт (окрім лакунарного типу), черепно-мозкову травму; пацієнти з декомпенсованою соматичною патологією, онкопатологією; наявність даних про зловживання алкоголем та психоактивними речовинами; прийом медикаментів, які впливають на когнітивні та мнестичні функції, як мінімум за чотири тижні до включення у дослідження.

Хронічна травматична енцефалопатія (ХТЕ). Критерії включення у дослідження: пацієнти віком від 18 до 75 років; пацієнти, що перенесли ЧМТ різного ступеня тяжкості та катамнезу. Критерії виключення: наявність соматичної патології у стадії декомпенсації, онкопатології, пацієнти з підозрою на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання; пацієнти, у яких є дані про зловживання алкоголем чи вживання психоактивних речовин.

Післяінфекційна енцефалопатія (ПІЕ). Критерії включення: пацієнти віком 18–75 років; пацієнти, які в анамнезі перенесли енцефаліт, менінгоенцефаліт (вірусної чи бактерійної етіології, у тому числі пацієнти, що перенесли COVID-19), та ВІЛ-інфіковані. Критерії виключення: наявність соматичної патології у стадії декомпенсації, онкопатології, пацієнти з підозрою на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання; пацієнти, у яких присутні дані про зловживання алкоголем чи вживання психоактивних речовин.

Хронічна алкогольна енцефалопатія (ХАЕ). Критерії включення: пацієнти віком 18–75 років; пацієнти, що систематично зловживають алкоголем понад п'ять років, з алкогольною залежністю; установлення взаємозв'язку між уживанням алкоголю та клініко-неврологічною симптоматикою. Критерії виключення: відсутність алкогольної залежності; наявність соматичної патології у стадії декомпенсації, онкопатології, даних про вживання психоактивних речовин, даних про перенесену ЧМТ, інших захворювань, що могли би бути причиною психоневрологічних порушень, поведінкових та психічних розладів; енцефалопатії будь-якого іншого генезу.

Протокол дослідження включав скринінг пацієнтів із метою встановлення відповідності критеріям включення і невключення; проведення лабораторних визначень; генетичні дослідження; статистичний

аналіз отриманих даних. Усі пацієнти були проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на свою участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта були збережені. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження пацієнта, а також усі етапи дослідження були схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Для оцінки активності пацієнтів у повсякденному житті ми використали індекс Бартела (Barthel activities of daily living (ADL) index) [10; 11]. Основною метою використання шкали є встановлення ступеню незалежності від будь-якої допомоги, фізичної або вербальної, хоча б навіть і мінімальної, і з будь-якої причини. Індекс Бартела включає 10 пунктів, що є складниками повсякденної активності. Кожному пункту відповідає певна кількість балів. Бал 0 – це неможливість виконання завдання або повна залежність від сторонньої допомоги, 5 – потребується допомога, 10 – повна незалежність від допомоги оточуючих. Згідно з правилами оцінювання, загальна сума балів від 0 до 20 говорить про повну залежність людини, від 21 до 60 – виражену залежність, 61–90 – помірну залежність, 91–99 – легку залежність, 100 балів – це повна незалежність у повсякденній діяльності [12].

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1. Першим його етапом було виділення ДНК із цільної периферичної крові на паперовому бланку за допомогою комерційного набору Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США) згідно з інструкцією. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваних варіантів генів здійснювали методами алей-специфічної ПЛР або ПЛР ПДРФ (поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «РЦМД МОЗ України».

Електрофоретичний розподіл проводили в Системі для горизонтального електрофорезу multi Sub Midi (Clever Scientific, Велика Британія). Розмір ампліфікованих та рестрикційних фрагментів оцінювали, порівнюючи з маркером молекулярної маси GeneRuler DNA Ladder (Thermo Scientific, США) у забарвленому етидй-бромідом 3% агарозному гелі (Clever Scientific, Велика Британія). У процесі візуалізації оцінювали утворені фрагменти для кожного зразка та здійснювали фотофіксацію отриманих зображень. Генотипи зразків визначали відповідно до СОП, затверджених у закладі, оцінюючи молекулярну масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною масою та відповідними позитивними контрольними зразками (табл. 1).

Статистичний аналіз. Статистичний аналіз даних здійснювався за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel та STATISTICA 13.0. Усі кількісні показники перевірені щодо відповідності закону Гаусса з використанням критерію Лілієфорса.

Таблиця 1

Молекулярна вага рестрикційних/ампліфікованих фрагментів

Ген та поліморфізм, rs	Розмір рестрикційних/ампліфікованих фрагментів та відповідний генотип
<i>ACE I/D, rs4340</i>	Генотип II: 479 п.н. Генотип ID: 479 та 192 п.н. Генотип DD: 192 п.н.
<i>AT2R1 A1166C, rs5186</i>	Генотип AA: 351 п.н. Генотип AC: 351, 238 та 113 п.н. Генотип CC: 238 та 113 п.н.

Зважаючи на розподіл кількісних величин ($p > 0,05$ для критерію Лілієфорса), кількісні дані презентовані у вигляді середнього значення (Mean) та його стандартного відхилення (SD), а також медіани (Me) та нижнього (Lq) та верхнього (Uq) кватилей ($p < 0,05$ для критерію Лілієфорса). Для частотних показників вказано абсолютну кількість (n) та відсоток (%).

Порівняння груп за кількісними характеристиками проводили параметричними та непараметричними методами: дисперсійний аналіз ANOVA та критерій Краскела – Уолліса. Наявність статистично вірогідних відмінностей уважали за значень $p < 0,05$.

Для порівняння частотних характеристик у групах використовували χ^2 Пірсона для таблиць 3x2 та більше, за рівня вірогідності якого $p < 0,05$ стверджували про відмінність між досліджуваними групами. Під час порівняння таблиць 2x2 використовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень достовірності якого теж становив $p < 0,05$.

Оцінку взаємозалежності між показниками здійснювали на підставі оцінки коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Зв'язок між показниками вважали вірогідним за значень $p < 0,05$ для коефіцієнту кореляції r.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи середню кількість балів за шкалою Бартела у пацієнтів із різними типами енцефалопатій, встановлено легку залежність від сторонньої допомоги у хворих усіх досліджуваних груп (табл. 2). При цьому статистично значимі відмінності виявлено лише між групами пацієнтів із ХСЕ та ПШЕ. Варто зазначити, що вираженість функціональної неспроможності є індикатором несприятливого прогнозу, оскільки підвищення ступеня залежності у повсякденному житті пов'язане з пошкодженням життєво важливих функціональних резервних систем, які контролюють гормони, імунні,

запальні та нейронні процеси [13].

Аналізуючи розподіл пацієнтів із різними типами енцефалопатій за функціональною неспроможністю у повсякденному житті згідно зі шкалою Бартела встановлено, що серед пацієнтів із ХТЕ повністю незалежними від допомоги оточуючих були 60,00% осіб, серед пацієнтів із ХСЕ – 68,28%, серед пацієнтів із ХАЕ – 55,88%, серед пацієнтів із ПШЕ – 46,09% (табл. 3).

Легку залежність у повсякденному житті виявлено у 28,28% пацієнтів із ХТЕ, у 19,31% пацієнтів із ХСЕ, у 28,43% пацієнтів із ХАЕ та у 35,94% пацієнтів із ПШЕ. Помірну залежність у повсякденному житті виявлено у 11,72% пацієнтів із ХТЕ, у 12,41% пацієнтів із ХСЕ, у 15,69% пацієнтів із ХАЕ та у 17,97% пацієнтів із ПШЕ. При цьому статистично значимі відмінності виявлено лише між групами пацієнтів із ХСЕ та ПШЕ. Варто вказати, що осіб із вираженою/повною залежністю у повсякденному житті згідно зі шкалою Бартела серед пацієнтів усіх груп спостереження не виявлено. Науково доведено, що навіть пацієнти, які вважаються функціонально незалежними, усе ще відчувають труднощі у соціальній участі, депресію, проблеми з адаптацією до роботи, водінням транспортних засобів, новими ролями та реінтеграцією у суспільство [14; 15]. Іншими словами, навіть пацієнти із середніми значеннями шкал функціональних можливостей повідомляють про значні зміни у своєму розпорядку життя після цереброваскулярних подій та труднощі в адаптації до нових соціальних ролей.

Аналізуючи частотний розподіл алелей гена *ACE* було встановлено, що серед пацієнтів із ХТЕ та ПШЕ кількість носіїв алелей I та D була практично однакова, тоді як серед пацієнтів із ХСЕ переважали носії алелі D, а серед пацієнтів із ХАЕ – носії алелі I (табл. 4). Порівнюючи частоти алелей гена *ACE* серед пацієнтів із досліджуваними типами енцефалопатій, встановлено вірогідні розбіжності у групі ХСЕ відносно даних

Таблиця 2

Результати аналізу функціональної неспроможності у повсякденному житті у пацієнтів із різними типами енцефалопатій на підставі оцінки індексу Бартела

Група	Діапазон коливань показників, бали		Загальна кількість балів	p
	Min	Max		
ХТЕ	80	100	96,97±4,80	$p_{2-4} < 0,05^*$ $p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 3-4} > 0,05$
ХСЕ	90	100	97,79±3,53	
ХАЕ	85	100	96,91±3,98	
ПШЕ	85	100	96,33±3,94	

Примітка. * – статистично вірогідний результат

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів із різними типами енцефалопатій за функціональною неспроможністю у повсякденному житті згідно з індексом Бартела

Результати	ХТЕ (1)		ХСЕ (2)		ХАЕ (3)		ШЕ (4)		χ^2, p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Повна незалежність	87	60,00	99	68,28	57	55,88	59	46,09	$\chi^2_{1-2}=3,25; p_{1-2}=0,197;$ $\chi^2_{1-3}=0,89; p_{1-3}=0,645;$ $\chi^2_{1-4}=5,52; p_{1-4}=0,063;$ $\chi^2_{2-3}=4,08; p_{2-3}=0,130;$ $\chi^2_{2-4}=14,11;$ $p_{2-4}<0,001*;$ $\chi^2_{3-4}=2,23; p_{3-4}=0,327$
Легка залежність	41	28,28	28	19,31	29	28,43	46	35,94	
Помірна залежність	17	11,72	18	12,41	16	15,69	23	17,97	
Виражена залежність	0	0	0	0	0	0	0	0	
Повна залежність	0	0	0	0	0	0	0	0	

Примітки: χ^2 – критерій Пірсона, p – рівень його вірогідності; * – статистично вірогідний результат

контролю (частота алелі I – 25,00% проти 58,33%; частота алелі D – 75,00% проти 41,67%).

Аналогічна тенденція відзначалася щодо частоти розподілу алелей A і C за поліморфним варіантом A1166C гена *AT2R1*, зокрема серед пацієнтів із досліджуваними типами енцефалопатій виявлено вірогідні розбіжності у групі ХСЕ відносно даних контролю (частота алелі А – 47,22% проти 79,17%; частота алелі С – 52,78% проти 20,83%) (табл. 4). При цьому аналіз частотного розподілу алелей гена *AT2R1* показав, що серед пацієнтів із ДЕ кількість носіїв алелей А і С була паритетною, тоді як у групі ХТЕ, ХАЕ та ШЕ переважали особи – носії алелі А. За науковими даними, пацієнти середнього та старшого віку з ХСЕ, які мають алель, що кодує високоактивний варіант (D) гена АПФ, демонструють більші когнітивні порушення, тоді як носії низькоактивного алеля (I) мають підвищений ризик деменції [16; 17].

Оцінюючи залежність функціональної неспроможності у повсякденному житті за шкалою Бартела у пацієнтів із ХСЕ від поліморфізму генів *ACE* та *AT2R1* не виявлено статистично вірогідних змін як щодо розподілу частот генотипів, так і частоти алелей гена *ACE*. При цьому встановлено статистично значиму залежність між функціональною неспроможністю у повсякденному житті за шкалою Бартела у пацієнтів із ХСЕ та розподілом частот генотипів гена *AT2R1*. Так, серед носіїв генотипу А/А не виявлено жодної особи, яка би потребувала сторонньої допомоги; серед носіїв генотипу С/С виявлено 80,00% осіб

із помірною залежністю та 20,00% осіб – із легкою залежністю; серед носіїв генотипу А/С розподіл осіб, що не потребують сторонньої допомоги, та осіб, що мають легку чи помірну залежність, був практично однаковим. Аналогічна тенденція виявлена і під час аналізу залежності функціональної неспроможності у повсякденному житті за шкалою Бартела у пацієнтів із ХСЕ від частоти алелей гена *AT2R1* (табл. 5). Так, серед носіїв А алелі 70,59% осіб не потребували сторонньої допомоги, а серед носіїв С алелі виявлено 78,94% осіб, що потребували сторонньої допомоги (57,89% осіб із помірною залежністю та 21,05% осіб із легкою залежністю). Науково доведено, поліморфізм рецептора 1 гена ангіотензину II типу (Ang II) відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску і пов'язаний зі зменшенням прифронтального та гіпокампального об'ємів, об'єму гіпокампа і втрати пам'яті у людей похилого віку [18; 19].

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується розробити алгоритми прогнозування перебігу енцефалопатій різного генезу з урахуванням генів поліморфізму генів *ACE* та *AT2R1*.

Висновки

Аналізуючи розподіл пацієнтів із різними типами енцефалопатій за функціональною неспроможністю

Таблиця 4

Частота алелей генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів із різними типами енцефалопатій

Частота алелей	ХТЕ		ХСЕ		ХАЕ		ШЕ		Контроль	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Поліморфізм гена <i>ACE</i>										
Алель I	24	46,15	9	25	36	69,23	22	42,31	14	58,33
Алель D	28	53,85	27	75	16	30,77	30	57,69	10	41,67
p (ЕП/к)	p=0,460		p=0,015*		p=0,437		p=0,798		–	
Поліморфізм гена <i>AT2R1</i>										
Алель А	37	71,15	17	47,22	36	69,23	33	63,64	19	79,17
Алель С	15	28,85	19	52,78	16	30,77	19	36,54	5	20,83
p (ЕП/к)	p=0,580		p=0,017*		p=0,421		p=0,196		–	

Примітка: * – статистично вірогідний результат

Таблиця 5

Оцінка функціональної неспроможності у повсякденному житті пацієнтів із ХСЕ за результатами аналізу індексу Бартела залежно від частоти алелей генів ACE та AT2R1

Алелі	Норма		Залежність в повсякденному житті				χ ² ; p	
	I	D	Легка		Помірна			
			n	%	n	%		
ACE	I	5	55,55	2	22,22	2	22,22	χ ² =1,41; p=0,493
	D	11	40,74	4	14,81	12	44,44	
AT2R1	A	12	70,59	2	11,76	3	17,56	χ ² =9,16; p=0,010*
	C	4	21,05	4	21,05	11	57,89	

Примітка: * – статистично вірогідний результат

у повсякденному житті згідно зі шкалою Бартела, легкий ступінь залежності від сторонньої допомоги встановлено у 28,28% пацієнтів із ХТЕ, у 19,31% пацієнтів із ХСЕ, у 28,43% пацієнтів із ХАЕ та у 35,94% пацієнтів із ПЕ. Помірний ступінь залежності від сторонньої допомоги виявлено у 11,72% пацієнтів із ХТЕ, у 12,41% пацієнтів із ХСЕ, у 15,69% пацієнтів із ХАЕ та у 17,97% пацієнтів із ПЕ. При цьому статистично значимі відмінності виявлено лише між групами пацієнтів із ХСЕ та ПЕ.

Оцінюючи залежність функціональної неспроможності у повсякденному житті за шкалою Бартела у пацієнтів із ХСЕ від поліморфізму генів ACE та AT2R1, встановлено вірогідні асоціації щодо розподілу частот генотипів та алелей поліморфного варіанту A1166C гена AT2R1, зокрема найбільша частка осіб з помірною залежністю є носіями генотипу C/C (80,00%), що відповідає також алельному розподілу (серед носіїв С алелі виявлено 78,94% осіб, що потребують сторонньої допомоги; p<0,05).

Література

1. Пашковська НВ. Діабетичні енцефалопатії: механізм розвитку, диференційована діагностика, лікування та профілактика : автореферат. Харків : Харківський мед. ун-т, 2010. 32 с.
2. Ушакова ГО, Бабець ЯВ, Кириченко СВ. Молекулярні механізми розвитку енцефалопатії. Дніпро : ДНУ імені Олеса Гончара, 2017. 203 с.
3. Kondo S, Takada K, Kojima T, et al. Marked Cognitive and Activities of Daily Living Improvement by Shunt Embolization in a Very Old Man with Portosystemic Encephalopathy Mimicking Alzheimer Disease: A Case Report. *Ann Geriatr Med Res.* 2022;26(3):279–283. doi:10.4235/agmr.22.0071
4. Jiménez Palomares M, González López-Arza MV, Garrido Ardila EM, Rodríguez Domínguez T, Rodríguez Mansilla J. Effects of a Cognitive Rehabilitation Programme on the Independence Performing Activities of Daily Living of Persons with Dementia-A Pilot Randomized Controlled Trial. *Brain Sci.* 2021;11(3):319. Published 2021 Mar 3. doi:10.3390/brainsci11030319
5. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304(16):1787–1794. doi:10.1001/jama.2010.1553
6. Степанова ЄІ, Колпаков ВГ, Кондрашова ВГ та ін. Поліморфізм генів NO-синтази як фактор ризику в розвитку ендотеліальної дисфункції, функціональних розладів системи дихання та вегетативної нервової системи у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика.* 2015;24(3):354–364.
7. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–480. doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X
8. Erkinen MG, Berkowitz AL. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *Am J Med.* 2019;132(10):1142–1147. doi:10.1016/j.amjmed.2019.07.001
9. Frontera JA, Melmed K, Fang T, et al. Toxic Metabolic Encephalopathy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Neurocrit Care.* 2021;35(3):693–706. doi:10.1007/s12028-021-01220-5
10. Шкали та інструменти для оцінки стану тяжкохворого пацієнта та визначення потреби у паліативній допомозі. Посібник для застосування у клінічній практиці. Київ : КАЛІТА, 2021. 79 с.
11. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? *Int Disabil Stud.* 1988;10(2):64–67. doi:10.3109/09638288809164105
12. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація) : Наказ Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 № 602. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf
13. Li F, Li D, Yu J, et al. Barthel Index as a Predictor of Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome: Better Activities of Daily Living, Better Prognosis. *Clin Interv Aging.* 2020;15:1951–1961. Published 2020 Oct 13. doi:10.2147/CIA.S270101
14. Sit JW, Chair SY, Choi KC, et al. Do empowered stroke patients perform better at self-management and functional recovery after a stroke? A randomized controlled trial. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1441–1450. Published 2016 Oct 13. doi:10.2147/CIA.S109560
15. Oliveira-Kumakura ARS, Batista LMOS, Spagnol GS, Valler L. Functionality and quality of life in Brazilian patients 6 months post-stroke. *Front Neurol.* 2023;14:1020587. Published 2023 Apr 20. doi:10.3389/fneur.2023.1020587
16. Li Y, Zhang Z, Deng L, et al. Genetic variation in angiotensin converting-enzyme affects the white matter integrity and cognitive function of amnesic mild cognitive impairment patients. *J Neurol Sci.* 2017;380:177–181. doi:10.1016/j.jns.2017.06.026

17. Zhang Z, Deng L, Bai F, et al. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res.* 2011;218(1):114–120. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.032
18. Taylor WD, Benjamin S, McQuoid DR, et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Res.* 2012;202(2):104–109. doi:10.1016/j.psychres.2012.03.007
19. Zannas AS, McQuoid DR, Payne ME, et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *Am J Psychiatry.* 2014;171(11):1214–1221. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13111543

References

1. Pashkovska NV. Diabetychni entsefalopatii: mekhanizm rozvytku, dyferentsiiovana diahnozyka, likuvannya ta profilaktyka [Diabetic encephalopathies: mechanism of development, differential diagnosis, treatment and prevention]. [author's abstract]. Kharkiv: Kharkiv Med. university; 2010. 32 p. [in Ukrainian].
2. Ushakova GO, Babets YaV, Kirichenko SV. Molekuliarni mekhanizmy rozvytku entsefalopatii [Molecular mechanisms of encephalopathy development]. Dnipro: DNU named after Oles Honchar; 2017. 203 p. [in Ukrainian].
3. Kondo S, Takada K, Kojima T, et al. Marked Cognitive and Activities of Daily Living Improvement by Shunt Embolization in a Very Old Man with Portosystemic Encephalopathy Mimicking Alzheimer Disease: A Case Report. *Ann Geriatr Med Res.* 2022;26(3):279–283. doi:10.4235/agmr.22.0071
4. Jiménez Palomares M, González López-Arza MV, Garrido Ardila EM, Rodríguez Domínguez T, Rodríguez Mansilla J. Effects of a Cognitive Rehabilitation Programme on the Independence Performing Activities of Daily Living of Persons with Dementia-A Pilot Randomized Controlled Trial. *Brain Sci.* 2021;11(3):319. Published 2021 Mar 3. doi:10.3390/brainsci11030319
5. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304(16):1787–1794. doi:10.1001/jama.2010.1553
6. Stepanova YeI, Kolpakov VH, Kondrashova VH, et al. Polimorfizm heniv NO-syntazy, yak faktor ryzyku v rozvytku endotelialnoi dysfunktsii, funktsionalnykh rozladiv systemy dykhannia ta vehetatyvoi nervovoi systemy u ditei-meshkantsiv radioaktyvno zabrudnenykh terytorii [Polymorphism of NO-synthase genes as a risk factor in the development of endothelial dysfunction, functional disorders of the respiratory system and autonomic nervous system in children living in radioactively contaminated areas] *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO im. P. L. Shupyka.* 2015;24(3):354–364.
7. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–480. doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X
8. Erkkinen MG, Berkowitz AL. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *Am J Med.* 2019;132(10):1142–1147. doi:10.1016/j.amjmed.2019.07.001
9. Frontera JA, Melmed K, Fang T, et al. Toxic Metabolic Encephalopathy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Neurocrit Care.* 2021;35(3):693–706. doi:10.1007/s12028-021-01220-5
10. Shkaly ta instrumenty dlia otsinky stanu tiazhkokhvoroho patsiienta ta vyznachennia potreby u paliatyvni dopomozhi [Scales and tools for assessing the condition of a seriously ill patient and determining the need for palliative care] *Posibnyk dlia zastosuvannia u klinichnii praktitsi.* K.: TOV «Vydavnychi dim “KALYTA”»; 2021. 79 p. [in Ukrainian].
11. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability?. *Int Disabil Stud.* 1988;10(2):64–67. doi:10.3109/09638288809164105
12. Unified clinical protocol of medical care for ischemic stroke (emergency, primary, secondary (specialized) medical care, medical rehabilitation). Approved by the Order of the Ministry of Health dated August 3, 2012, №. 602. Available from: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf [in Ukrainian].
13. Li F, Li D, Yu J, et al. Barthel Index as a Predictor of Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome: Better Activities of Daily Living, Better Prognosis. *Clin Interv Aging.* 2020;15:1951–1961. Published 2020 Oct 13. doi:10.2147/CIA.S270101
14. Sit JW, Chair SY, Choi KC, et al. Do empowered stroke patients perform better at self-management and functional recovery after a stroke? A randomized controlled trial. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1441–1450. Published 2016 Oct 13. doi:10.2147/CIA.S109560
15. Oliveira-Kumakura ARS, Batista LMOS, Spagnol GS, Valler L. Functionality and quality of life in Brazilian patients 6 months post-stroke. *Front Neurol.* 2023;14:1020587. Published 2023 Apr 20. doi:10.3389/fneur.2023.1020587
16. Li Y, Zhang Z, Deng L, et al. Genetic variation in angiotensin converting-enzyme affects the white matter integrity and cognitive function of amnesic mild cognitive impairment patients. *J Neurol Sci.* 2017;380:177–181. doi:10.1016/j.jns.2017.06.026
17. Zhang Z, Deng L, Bai F, et al. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res.* 2011;218(1):114–120. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.032
18. Taylor WD, Benjamin S, McQuoid DR, et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Res.* 2012;202(2):104–109. doi:10.1016/j.psychres.2012.03.007
19. Zannas AS, McQuoid DR, Payne ME, et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *Am J Psychiatry.* 2014;171(11):1214–1221. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13111543

Мета – проаналізувати ймовірні асоціації між функціональною неспроможністю у повсякденному житті та поліморфізмом генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів із різними типами енцефалопатій.

Матеріали і методи. Обстежено 96 пацієнтів з енцефалопатіями різного генезу, які перебували на стаціонарному лікуванні. В основу формування груп обстежуваних пацієнтів покладено генез енцефалопатії, зокрема розподіл за типом енцефалопатій був таким: хронічна травматична енцефалопатія (ХТЕ) – 26, хронічна алкогольна енцефалопатія (ХАЕ) – 26, судинна

енцефалопатія при хронічній ішемії мозку (ХСЕ) – 18 та післяінфекційна енцефалопатія (ПІЕ) – 26. Контрольну групу становили 12 осіб, репрезентативних за віком і статтю. Для оцінки активності пацієнтів у повсякденному житті ми використали індекс Бартела (Barthel activities of daily living (ADL) index). Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1 проводили згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «РЦМД МОЗ України».

Результати. Аналізуючи розподіл пацієнтів із різними типами енцефалопатій за функціональною неспроможністю у повсякденному житті згідно зі шкалою Бартела, легкий ступінь залежності від сторонньої допомоги встановлено у 28,28% пацієнтів із ХТЕ, у 19,31% пацієнтів із ХСЕ, у 28,43% пацієнтів із ХАЕ та у 35,94% пацієнтів із ПІЕ. Помірний ступінь залежності від сторонньої допомоги виявлено у 11,72% пацієнтів із ХТЕ, у 12,41% пацієнтів із ХСЕ, у 15,69% пацієнтів із ХАЕ та у 17,97% пацієнтів із ПІЕ. При цьому статистично значимі відмінності виявлено лише між групами пацієнтів із ХСЕ та ПІЕ.

Оцінюючи залежність функціональної неспроможності у повсякденному житті за шкалою Бартела у пацієнтів із ХСЕ від поліморфізму генів ACE та AT2R1, встановлено вірогідні асоціації щодо розподілу частот генотипів та алелей поліморфного варіанту A1166C гена AT2R1, зокрема найбільша частка осіб із помірною залежністю є носіями генотипу C/C (80,00%), що відповідає також алельному розподілу (серед носіїв C алелі виявлено 78,94% осіб, що потребують сторонньої допомоги; $p < 0,05$).

Висновки. Серед різних типів енцефалопатій функціональна неспроможність у повсякденному житті у хворих на хронічну судинну енцефалопатію асоціюється з поліморфним варіантом A1166C гена AT2R1.

Ключові слова: енцефалопатії, функціональна неспроможність, поліморфізм генів ACE та AT2R.

The aim of study was to analyse similar associations between functional disability in the activities of daily living and polymorphism of ACE and AT2R1 genes in the patients with different types of encephalopathies.

Material and methods. The 96 patients with encephalopathies of various genesis who were under inpatient treatment were examined. The formation of groups of examined patients was based on the genesis of encephalopathy, in particular, the distribution by type of encephalopathies was as follows: chronic traumatic encephalopathy (CTE) – 26, chronic alcohol-induced encephalopathy (CAIE) – 26, vascular encephalopathy in chronic brain ischemia (CVE) – 18 and post-infectious encephalopathy (PIE) – 26. The control group consisted of 12 people, representative in terms of age and gender. We used the Barthel activities of daily living (ADL) index to assess patients' activities of daily living. The molecular genetic study of the polymorphic variant I/D of the ACE gene and A1166C of the AT2R1 gene was performed in accordance with the standard operating protocols developed in the molecular genetic laboratory of the SI "RCMD of Public Health Ministry of Ukraine.

Results. Analyzing the distribution of patients with different types of encephalopathies according to the functional disability in ADL by the Barthel scale, a mild degree of dependence on someone's assistance was found in 28.28% of patients with CTE, 19.31% of patients with CVE, 28.43% of patients with CAIE and 35.94% of patients with PIE. A moderate degree of dependence was found in 11.72% of patients with CTE, 12.41% of patients with CVE, 15.69% of patients with CAIE, and 17.97% of patients with PIE. At the same time, statistically significant differences were found only between the groups of patients with CVE and PIE.

Evaluating the dependence of functional disability in the activities of daily living according to the Barthel scale in patients with CVE on the polymorphism of the ACE and AT2R1 genes, probable associations were established regarding the distribution of the frequencies of genotypes and alleles of the polymorphic variant A1166C of the AT2R1 gene, in particular, the most significant proportion of individuals with moderate dependence are carriers of the C/C genotype (80.00%), which also corresponds to the allelic distribution (78.94% of people in need of someone's help were identified among carriers of the C allele; $p < 0.05$).

Conclusions. Among different types of encephalopathies, functional disability in everyday life in patients with chronic vascular encephalopathy is associated with the A1166C polymorphic variant of the AT2R1 gene.

Key words: encephalopathies, functional disability, ACE and AT2R gene polymorphism.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: absent.

Відомості про авторів

Дуве Христина Володимирівна – PhD, доцент кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України; майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001.

duve.khrystyna@gmail.com, ORCID ID 0000-0001-9036-2459

Шкробот Світлана Іванівна – професор, завідувач кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України; майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001.

shkroboti@gmail.com, ORCID ID 0000-0002-5115-0207

Ткаченко Олена Василівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика: вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112.

neurprof@hotmail.com, ORCID ID 0000-0001-5486-4996