

ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

стимулює пам'ять і навчання,
підвищує фізичну працездатність¹

ЗАСПОКОЮЄ

усуває психоемоційне
напруження,
тривожність, страх¹

НЕ БУДЬ «ОВОЧЕМ»!



Біфрен® ПРАЦЮЙ СПОКІЙНО ТА ЕФЕКТИВНО

Тривожно-невротичні стани, хронічна втома:
1–2 капс. 3 р/день 2–3 тижні¹

Запаморочення:
1 капс. 3 р/день 12 днів¹

1. Інструкція по застосуванню ЛЗ Біфрен,
Р.П. №UA/12087/01/01.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БІФРЕН.

Склад. Діюча речовина: фенібут. 1 капсула містить фенібуту 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори та нотропні засоби. Код АТС N06BX. **Фармакологічні властивості.** Біфрен® є похідним γ-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Домінуючою є його антигіпоксична та антиаместична дія. Має транквілізуючі властивості, стимулює пам'ять і навчання, підвищує фізичну працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; подовжує та посилює дію снодійних, наркотичних, нейролептичних і протисудомних засобів. **Показання.** Астенічні та тривожно-

но-невротичні стани (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), неспокій, страх, тривожність, невроз нав'язливих станів; у дітей — заїкання, енурез, тики; у людей літнього віку — безсоння, нічний неспокій. Профілактика стресових станів, перед операціями або болючими діагностичними дослідженнями. Як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі. Призначати також при хворобі Мен'єра, запамороченнях, пов'язаних із дисфункцією вестибулярного апарату, для профілактики захитування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гостра ниркова недостатність. Дитячий вік до 11 років. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози, вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунково-кишкового тракту:

нудота (на початку лікування), блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці. З боку печінки та жовчовідних шляхів: гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ТОВ «Фарма Старт». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції до лікарського засобу. Р.П. №UA/12087/01/01 UA-BIFR-PUB-092020-025

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

SARS-CoV-2, особистісна тривожність та мікробіом

Під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2), розуміння складних взаємодій між вірусом та організмом-господарем стало критично важливим. Це розуміння необхідно для розробки цілісних і точних стратегій лікування. В цьому аспекті ретельно вивчаються мікробіом кишечника та його вплив на фізіологію людини. Водночас збільшується масив літературних даних, присвячених впливу COVID-19 на психічне здоров'я.

Вірус спричиняє фізичні зміни у внутрішньому середовищі організму людини та подає маладаптивні нейронні сигнали до центральної нервової системи (ЦНС). Зміни мікроглії та метаболічна перебудова нейронних мереж можуть зумовлювати зміни патернів активації інтегративних систем мозку [1], згодом – рецидивуючу тривожність, здатну інтерналізуватися як особистісна тривожність (підвищена схильність до переживань тривоги і занепокоєння без достатніх підстав).

Мікробні сигнали: субстрат належного функціонування імунної системи

Мікробіом відіграє ключову роль у передачі сигналів, які опосередковують імунну відповідь на зовнішні патогени [2, 3]. Бактерії беруть участь у міжвидовому «спілкуванні» та ініціюють передачу нейрохімічних сигналів, обмінюючись інформацією у формі ферментативних і нейрохімічних процесів із грибами, а також вірусами [4, 5].

При вірусних інфекціях бактерії травної та дихальної систем відіграють важливу роль у належній відповіді організму-господаря на інфекцію [6]. Як безпосередньо, так і опосередковано ці бактерії можуть взаємодіяти з вірусом, впливаючи на проникність бар'єрів, які перешкоджають міграції патогенів до кровообігу, та подавати нейрохімічні сигнали до ЦНС. Залежно від мікрооточення мікробіота може як протидіяти реплікації вірусу, так і сприяти їй, тому дисбіоз є потенційно небезпечним для організму-господаря [4, 6-8].

Одним із механізмів взаємодії бактерій з вірусними патогенами є т. зв. імунний праймінг через сигнали тол-подібних рецепторів, однак точні сигнальні шляхи, якими інформація передається від мікробіоти до ЦНС, залишаються нез'ясованими [7]. В нормальних фізіологічних умовах епітеліальний бар'єр товстого кишечника перешкоджає неконтрольованому надходженню бактерій до кровообігу [9, 10], однак дисбіоз може порушувати цей бар'єр за рахунок активації прозапальними бактеріями тол-подібних рецепторів TLR4 на дендритних клітинах, унаслідок чого комасали кишечника та продукти їхньої життєдіяльності надходять до кровообігу [11]. Метаболічні продукти мікробного походження можуть проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр, безпосередньо впливаючи на

фізіологію та функції мозку [1, 3]. Іншим шляхом, через який бактерії та їхні продукти життєдіяльності впливають на ЦНС, є передача сигналів через блукаючий нерв – основний шлях осі «кишечник – мозок» (з подальшим розвитком недостатньої або надмірної активації парасимпатичної нервової системи) [10]. Цей дисбаланс може спричиняти перебудову імунної відповіді, зміну проникності стінки кишечника, розвиток порушень нейротрансмітерних систем та ендокринних органів. У зв'язку із цим мікробний дисбіоз здатен спричиняти психопатологічні симптоми на кшталт тривожності чи депресії [3].

Психопатологічні симптоми також можуть бути наслідком зміненої під впливом бактерій нейротрансмітерної активності, що передається аферентними волокнами блукаючого нерва [3, 10, 12]. Передача сигналів до ЦНС сприяють і нейрופоди ентоероендокринних клітин [7]. Отже, потрапляння вірусу SARS-CoV-2 до ендотеліальних клітин кишечника порушує нормальну передачу сигналів між різноманітними популяціями клітин організму-господаря та бактеріями-комасалами, внаслідок чого зменшується секреція необхідних коротколанцюгових жирних кислот і посилюється продукція прозапальних молекул.

Інфекції та нейронна активність мозку

Експериментальні моделі інфекцій, спричинених нейроінвазивними / нейротропними вірусами, продемонстрували розвиток хронічних когнітивних та неврологічних дефіцитів [13]. Ці патологічні зміни асоціюються з підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єра та вивільненням інтерферону-γ, а також інших прозапальних цитокінів [14].

Багатограційний профіль несприятливих наслідків COVID-19 включає також і неврологічний, когнітивний та психіатричний дефіцит, що свідчить про нейротропний / нейроінвазивний потенціал вірусу [15]. Дослідження in vivo й in vitro підтверджують, що SARS-CoV-2 здатен до нейроінвазії та реплікації у нейронах ЦНС, а також в астроцитах з подальшим ушкодженням клітин і тканин [16-18]. Саме індукована вірусом SARS-CoV-2 втрата цілісності гематоенцефалічного бар'єра та приплив прозапальних молекул до ЦНС є причинами асоційованих із затяжним COVID-19 неврологічних, а також психічних розладів [15].

Вважається, що функціональні порушення у ЦНС насамперед уражають щільні нейронні мережі на кшталт первинної сенсорної кори [19]. В уражених нейронних мережах знижується точність сполучення з іншими нейронними системами мозку та погіршується надійність виконання належних функцій [20, 21], що може пояснювати психічні, а також фізичні симптоми хвороби [22, 23].

Метаболічні та нейрохімічні зміни у ЦНС є наслідком активації мікроглії в уражених ділянках мозку [3, 24]. Хронічна активація мікроглії унаслідок постійно підвищених рівнів прозапальних цитокінів зумовлює підвищену відповідь на імунну стимуляцію, тобто надмірну імунну відповідь. Цей феномен, покликаний підтримувати організм у стані підвищеної пильності стосовно інфекцій, супроводжується місцевим посиленням вивільнення глутамату. Отже, в уражених вірусом ділянках із праймінгом мікроглії спостерігається глутамат-індукована надмірна активація [24]. Надмірний приплив глутамату та розвиток ексайтотоксичності порушують співвідношення синаптичного й позаклітинного глутамату, а також гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Домінування глутамату пригнічує синаптичні ефекти ГАМК, сприяючи надмірній збудливості та неправильній обробці сигналів у нейронних системах і мережах [25].

Під час інфекційних захворювань зсув співвідношення глутамат/ГАМК на користь глутамату є наслідком високого рівня прозапальних цитокінів і надмірного вивільнення глутамату, яке спричиняє вихід синаптичного глутамату в позасинаптичний простір. В умовах зниженої здатності до усунення позаклітинного глутамату ця речовина зв'язується з активованими іонотропними та метаболічними рецепторами мікроглії. Це додатково підсилює вироблення прозапальних цитокінів і вивільнення глутамату й оксиду азоту в позаклітинний простір, замикаючи хибне коло [24, 26]. Коливання синаптичних і позасинаптичних концентрацій глутамату та відповідні зміни активації іонотропних рецепторів спричиняють дисфункцію синапсів, а також нестабільність нейропередачі, порушуючи активність інгібіторних систем мозку. Саме ці механізми можуть лежати в основі психічних розладів, асоційованих з вірусними інфекціями [24, 25, 27]. В наш час зв'язок між індукованою вірусами чи бактеріями активацією мікроглії та розладами емоційно-настрійної сфери не викликає сумнівів. Так, у пацієнтів з депресією спостерігається надмірна активація мікроглії передньої поясної кори [24].

Мережа пасивного режиму роботи мозку: інфекції та тривожність

Мережа пасивного режиму роботи мозку (MIPPRM; англ. default mode network) являє собою функціонально та структурно сполучену мозкову нейронну мережу, яка бере участь у таких процесах, як обдумування, автобіографічна пам'ять, спонтанне мислення, а також деякі аспекти емоцій [28]. Аномальна активація MIPPRM і зміни її функціональної активності асоціюються із низкою нейропсихіатричних захворювань, включаючи шизофренію, тривожні та депресивні розлади [29-31]. Порушення нейрохімічної координації між збуджувальним нейротрансмітером глутаматом і гальмівним нейротрансмітером ГАМК може спричинити недостатню деактивацію MIPPRM, отже, надмірну увагу до деяких стимулів, що зумовлює нав'язливі думки [29]. Підвищення активності головної топографічної ділянки MIPPRM (задньої поясної кори) асоціюється з депресією, тривожністю та занепокоєнням. За генералізованих тривожних розладів посилення функціональних зв'язків між різними відділами MIPPRM підсилює обробку сенсорних сигналів і порушує інтеграцію стимулів довкілля, спричиняючи в людини напругу та надмірну пильність навіть у стані спокою [22].

Загалом мікробні та вірусні інфекції зумовлюють хронічну (опосередковану праймінгом мікроглії) надмірну активацію глутамінергічних систем, а також спричинену запаленням деактивацію парасимпатичної системи й асоційовану зі стресом перебудову функцій ендокринних органів. Ці патологічні зміни формують ідеальне середовище для порушень когнітивних процесів, наприклад, сприйняття та навчання.

На думку авторів, небезпека довготривалої персистенції вірусу в організмі може полягати в довготривалій нейроадаптації. За тривалої інфільтрації ЦНС вірусами внаслідок локального гіпоксичного апоптозу, зміненого в умовах запалення метаболізму нейронів, і порушених нейрохімічних процесів з'являються зміни нейрональної активності, які можуть спричинити порушення сенсорного сприйняття та розлади поведінки [20, 27]. Хронічна висока чутливість до сенсорних сигналів, неадекватна фільтрація інформації та нав'язливе обдумування викривлених понятійних концепцій можуть сприяти формуванню негативного підкріплення, а також підсилювати відчуття невпевненості й емоційно неприємні очікування [32, 33]. Тривала активація імунних відповідей замикає хибне коло, спричиняючи хронічне запалення та мікробний дисбіоз. В таких умовах організм існує у стані тривожності, яка згодом інтерналізується і стає рисою характеру [20, 34, 35].

Мікробний симбіоз як основа схильності до хвороб і предиктор успішності лікування

Оскільки імунна відповідь суттєво залежить від мікрофлори, від симбіозу між різними мікроорганізмами й організмом-господарем може залежати ймовірність розвитку хвороби.

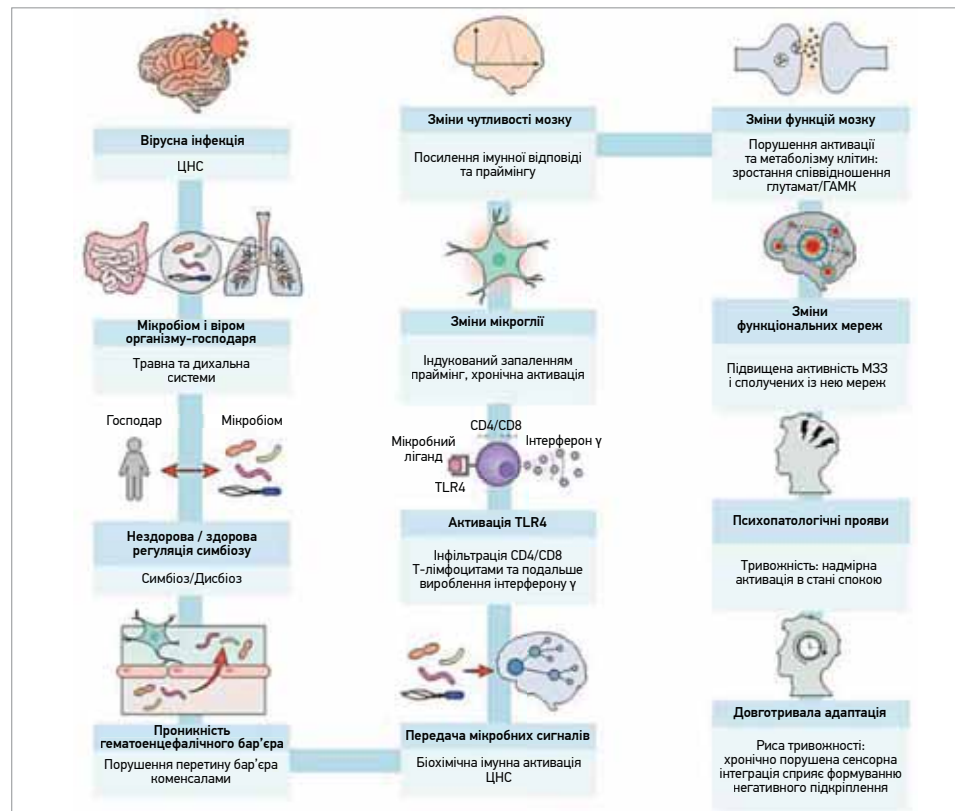


Рис. Від вірусної інфекції до тривожності: імунна відповідь під контролем мікробіому

Примітки: TLR4 – тол-подібний рецептор-4; ІФНγ – інтерферон γ.

Продовження на стор. 52.

SARS-CoV-2, особистісна тривожність та мікробіом

Продовження. Початок на стор. 51.

ДОВІДКА «ЗУ»

Отже, в різних людей спостерігаються різні чутливості до інфільтрації вірусом і різна тяжкість симптомів залежно від доінфекційного мікробного гомеостазу, стратегій імунного захисту та нейрофізіологічного фону.

В науковому світі широко точаться дискусії щодо застосування пробіотиків для профілактики, контролю та лікування вірусних інфекцій. З огляду на різноманітні імуномодуляторні ефекти бактерій цей спосіб втручання може бути природним методом профілактики інфекційних хвороб. Пробіотики можуть знижувати чутливість до вірусних інфекцій та тяжкість прогресування хвороби [36]. Ймовірно, ці ефекти опосередковані посиленою загальною активністю імунної системи, яка дозволяє рано виявити патоген і запобігти його поширенню, а також розмноженню за рахунок посиленої передачі сигналів до ЦНС. Для цього ключову важливість має підтримка здорового мікробного симбіозу [37, 38]. Експериментальні дані свідчать, що призначення лактобацил і біфідобактерій може зменшувати штучно спричинену глутаматну ексайтотоксичність за рахунок збільшення виснажених запасів ГАМК [25].

ВИСНОВКИ

1. За рахунок мікробної комунікації та змін внутрішнього середовища організму коменси кишечника можуть стимулювати чи обмежувати реплікацію вірусів в організмі людини.
2. Мікробні продукти запускають процеси праймінгу мікроглії шляхом передачі сигналів через тол-подібні рецептори, стимулюючи інфільтрацію патологічних вогнищ Т-лімфоцитами CD4+ та CD8+ і вироблення інтерферонів.
3. Праймінг мікроглії та хронічна активація можуть підвищувати вивільнення глутамату в нейронних структурах, впливаючи на когнітивну функцію та процеси інтеграції інформації.
4. Постійна активація імунологічних процесів і нейрохімічний дисбаланс у вигляді збільшення співвідношення глутамат/ГАМК можуть спричиняти формування негативних підкріплень та субоптимальне функціонування організму загалом, підтримуючи стан тривожності, який надалі може інтерналізуватися як особистісна тривожність.
5. Зазначені процеси можуть бути пояснені постінфекційних тривожних станів.

З огляду на тісний зв'язок між вірусними інфекціями, включаючи COVID-19, імунною відповіддю та розвитком тривожності, можна дійти висновку, що для поповнення пулу ГАМК в організмі та патогенетичного лікування постінфекційних депресій, а також астеній патогенетично обґрунтованим є застосування ГАМК-ергічних препаратів (Біфрен®, компанія Acino, Швейцарія). Роль Біфрену в цьому випадку полягає у відновленні фізіологічного балансу між глутаматом і ГАМК із нормалізацією співвідношення збуджувальних та гальмівних сигналів. Стабілізація гальмівних сигналів дозволяє запобігти тривожності, яка нерідко спостерігається під час і після інфекційних хвороб. Крім того, експериментальне дослідження J. Tian та співавт. (2021) виявило, що пероральне застосування ГАМК зменшує імовірність тяжкого пневмонію та смерті в інфікованих мишами коронавірусом мишей, що є свідченням потенціалу ГАМК як протекторного засобу при COVID-19 [39].

Недостатність ГАМК при вірусних хворобах зумовлена в тому числі й зменшенням продукції цього нейромедіатора мікробіотою, передусім кисломолочними бактеріями та біфідобактеріями. Тому для поповнення запасів ГАМК і відновлення співвідношення ГАМК/глутамат необхідне екзогенне надходження цієї речовини. Дослідження показують, що добавки ГАМК впливають на кількісний та якісний склад мікрофлори кишечника, а також на метаболізм цих бактерій, розриваючи хибне коло дисбіозу та формування тривожності внаслідок дефіциту ГАМК. Крім того, добавки ГАМК підсилюють локальний імунітет слизових оболонок кишечника за рахунок стимуляції вироблення секреторного імуноглобуліну А. ГАМК запропоновано застосовувати для покращення мікробно-метаболічних характеристик кишечника з метою підсилення власного імунного захисту [40].

Таким чином, у період відновлення після вірусних інфекцій в організмі зростає потреба в ГАМК, яку можна задовольнити за допомогою відповідних сучасних ГАМК-ергічних препаратів. Біфрен® (фенібут) є похідним ГАМК та фенілетиламіну, який чинить виражений антигіпоксичний, антиамнестичний та транквілізуючий вплив. Біфрен® підвищує фізичну та розумову працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх; поліпшує сон; зменшує прояви астенії та вазовегетативні симптоми (головний біль, відчуття тяжкості в голові, порушення сну, дратівливість, емоційну лабільність). Важливо, що поліпшення самопочуття та підвищення мотивації до активної діяльності спостерігаються вже з перших днів терапії Біфреном.

Список літератури знаходиться в редакції.

Büttiker P., Weissenberger S., Stefano G.B., Kream R.M. and Ptacek R. (2021) SARS-CoV-2, Trait Anxiety, and the Microbiome. Front. Psychiatry 12:720082. doi: 10.3389/fpsyt.2021.720082.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ❗ ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- ❗ ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ❗ ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрадженьня.

Усіх охочих випробувати себе просимо надсилати резюме на електронну адресу: zu@health-ua.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.