

Non-psychotic psychiatric disorders in patients with chronic somatic non-communicable diseases under conditions of permanent stress: The role of metabolic therapy

Oleg Chaban
Olena Khaustova
Yevgen Tymoshchuk

Bogomolets National Medical University
Bogomolets National Medical University
Kyiv Clinical Hospital on Railway Transport No. 1

Abstract. The article discusses the current issues of comorbidity between mental disorders and chronic non-infectious somatic diseases, highlighting the importance of a multidisciplinary patient-centered approach in the treatment of these conditions. Additionally, in light of the negative impact of the Russian military aggression on the mental health of Ukrainians, this paper presents the positive experience of using the dietary supplement Cognitium® in a regimen of 1 ampule twice a day as an additional therapy for non-psychotic mental disorders in adult patients with chronic somatic diseases under conditions of chronic stress. The positive impact of Cognitium® was noted in the reduction of affective, cognitive and somatoform symptoms, specifically: decreasing in the level of anxiety and depression, mood stabilization, improvement of concentration and memorization of new information, increasing energy levels, restoration of sleep and appetite.

Актуальність.

Хронічні неінфекційні захворювання (ХНІЗ) ще у 2011 році були визнані ООН сферою, що потребує особливої уваги. ХНІЗ виникають через складну комбінацію генетичних, фізіологічних, екологічних і поведінкових факторів, багато з яких досі недостатньо вивчені. Спочатку ВООЗ зосередила свою програму боротьби з ХНІЗ на моделі 4×4 [1]: чотири хронічні хвороби (рак, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет і хронічна обструктивна хвороба легень); чотири фактори ризику (куріння, алкоголь, нездорове харчування та відсутність фізичної активності). Первинна програма боротьби з ХНІЗ була піддана критиці через неврахування проблем психічного здоров'я та необхідність визнання важливості саме комплексного підходу до фізичного та психічного здоров'я для досягнення універсальності медичної допомоги [1, 2]. У 2018 році відбулась зміна парадигми щодо ХНІЗ через додавання розладів психічного здоров'я до основних хворобливих станів та додавання навколишнього середовища до факторів ризику ХНІЗ. Відповідно, був сформований комплексний підхід 5×5 (табл. 1) [1, 5].

Таблиця 1. Комплексний підхід 5×5 до боротьби з ХНІЗ [5].

Типи захворювань	Фактори ризику
Серцево-судинні захворювання	Вживання тютюну
Цукровий діабет	Нездорове харчування
Рак	Відсутність фізичної активності
Хронічні захворювання органів дихання	Шкідливе вживання алкоголю

Отже, психічні розлади часто є коморбідними з соматичними хронічними неінфекційними захворюваннями, і вони мають багато спільних факторів ризику, шкідлива дія яких суттєво зростає в умовах хронічного (перманентного) стресу.

Епідеміологічні дослідження виявили значний зв'язок між серцево-судинними захворюваннями та поширеними психічними розладами [3, 4]. У Всесвітньому дослідженні психічного здоров'я співвідношення шансів щодо зв'язку серцево-судинних захворювань із психічними розладами становило 2,1 для афективних розладів, 2,2 для тривожних розладів і 1,4 для зловживання алкоголем або залежності в різних країнах. Зв'язок «доза-реакція» спостерігався між збільшенням кількості психічних розладів і серцевих захворювань; був визначений сильний зв'язок між поширеними психічними розладами у дитинстві та серцевими захворюваннями у дорослому віці, а також між негараздами в ранньому дитинстві та серцевими захворюваннями в дорослому віці [4].

Цей мета-аналіз також виявив зв'язок між цукровим діабетом і психічними розладами, включаючи шизофренію, біполярний розлад, депресію та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), а також між діабетом і когнітивними порушеннями. Після коригування щодо супутньої патології цукровий діабет був значно пов'язаний із депресією, розладом переїдання та нервовою булімією [4].

Інші ХНІЗ, включаючи рак і респіраторні захворювання, також пов'язані з психічними розладами. Розлади депресивного спектру особливо поширені у осіб з онкологічною патологією. Систематичні огляди показали зв'язок між окремими видами раку та тривожними розладами і ПТСР. Розлади настрою, тривоги та вживання психоактивних речовин були пов'язані з подальшим початком астми [1, 4].

Взагалі, коморбідність соматичних і психічних розладів скоріше є правилом, а не виключенням: присутність супутньої патології коливається від двох із трьох випадків депресії чи тривоги до чотирьох із п'яти випадків серцевих захворювань; сполучення соматичних та психічних розладів також пов'язане з більшою інвалідизацією та більшим безробіттям. Цей ефект є не просто додатковим, а синергетичним; ймовірність серйозної інвалідності в тих, хто має як соматичні, так і психічні розлади, значно більша, ніж сума ймовірностей щодо окремих хворобливих станів. В інших дослідженнях мультиморбідність асоціювалася з нижчою якістю медичної допомоги, гіршими кінцевими результатами для здоров'я та збільшенням медичних витрат [4, 6].

Фактори ризику ХНІЗ, як правило, групуються разом, особливо у осіб із поширеними психічними розладами, де вони можуть мати мультиплікативний ефект [7]. Всесвітні дослідження психічного здоров'я виявили надмірну смертність у 8-12% серед людей із поширеними психічними розладами через тютюнопаління, цукровий діабет, інфаркт міокарда в анамнезі та гіпертонію [4]. У сукупності ці дані переконливо свідчать, що усунення спільних факторів ризику разом з інтеграцією лікування психічних розладів та ХНІЗ може суттєво прискорити прогрес у боротьбі з цими захворюваннями та зменшити пов'язану з ними інвалідність.

Депресія, тривожні розлади та ПТСР все частіше визнаються системними захворюваннями з низкою імунних та запальних механізмів, які негативно впливають на фізичне здоров'я [2, 7]. І навпаки, ХНІЗ можуть спровокувати депресію, ПТСР та інші поширені психічні розлади. Крім того, механізми, що беруть участь у виникненні серцево-судинних захворювань, діабету, раку та респіраторних захворювань, також можуть сприяти психічним розладам, діючи від рівня особистості до рівня суспільства [6].

Тісні асоціації та взаємопов'язані причинно-наслідкові механізми розладів психічного здоров'я та інших ХНІЗ свідчать про необхідність спільного підходу до догляду. Мультидисциплінарна допомога стала ключовим доказовим підходом для інтеграції охорони психічного здоров'я в первинну медичну допомогу [8]. Рандомізовані контрольовані дослідження показали, що такий інтегрований догляд за психічними розладами може покращити ефективність курації серцево-судинних розладів, цукрового діабету та інших захворювань [6, 7, 9].

Консультативно-зв'язкова психіатрія (психосоматична медицина) та медична (клінічна) психологія відіграють життєво важливу роль в інтеграції питань психічного здоров'я в заклади охорони здоров'я непсихіатричного профілю. Враховуючи тягар психічних розладів і брак ресурсів щодо клініцистів у сфері психічного здоров'я в усьому світі, Комісія Ланцет з глобального психічного здоров'я та сталого розвитку наголошує на перекладанні завдань з відновлення психічного здоров'я на медичних працівників непсихіатричного профілю [10]. Разом з тим, залучення таких фахівців до процесу охорони психічного здоров'я передбачає надбання ними знань щодо взаємовпливу психічних розладів, серцево-судинних захворювань, діабету, раку та респіраторних захворювань тощо. Задля підвищення ефективності системи охорони психічного здоров'я необхідно доповнювати її розвитком психолого-психіатричної служби шляхом широкого залучення консультативно-зв'язкових психіатрів та медичних психологів, які володіють навичками інтегративної курації соматично хворих з коморбідними психічними розладами. Такі спеціалісти відіграють важливу роль у багаторівневій системі, яка базується на системі первинної медичної допомоги; вони забезпечують навчання та нагляд, дослідження та впровадження, а також адвокацію та лідерство.

Модель пацієнт-центрованої мультидисциплінарної допомоги підкреслює, що інтеграція охорони психічного здоров'я має узгоджуватися з лікуванням будь-якого хронічного захворювання [6, 9, 10]. Акцент робиться на таких принципах, як хороша комунікація, спільне прийняття рішень, проактивний моніторинг, міждисциплінарні рекомендації та інтегровані електронні медичні записи. Саме пацієнт-центрована мультидисциплінарна допомога може допомогти покращити доступ до медичних послуг, зменшити їх фрагментацію та забезпечити надання медичної допомоги відповідно до потреб пацієнтів.

В умовах перманентного стресу в рази зростають вимоги до охорони психосоматичного здоров'я. Як було зауважено Manderscheid R.W.: «Один з уроків управління всіма кризами — війнами, пандеміями, терористичними атаками, стихійними лихами — полягає в тому, що наша здатність реагувати буде залежати від нашої здатності підтримувати великі популяції в хорошому психічному здоров'ї та зменшувати паніку, поки вщухне буря» [11]. Російська військова агресія в Україні призвела дозначної кількості загиблих і поранених, а також осіб, які змушені залишити свої домівки та стати біженцями. Ще більше людей, які мешкають поза зоною бойових дій, перебувають у стані тривоги за себе, своїх дітей, родичів, напруженого очікування поганих новин, що приводить до появи та/або загострення ХНІЗ [12].

Отже, перед медичною спільнотою постає завдання комплексного відновлення психосоматичного та психосоціального здоров'я населення України, виконанню якого сприяє проактивний підхід до надання психолого-психіатричної допомоги пацієнтам багатопрофільних лікарень, що ґрунтується на теоретичних засадах психосоматичної медицини та її клінічному втіленні – консультативно-зв'язковій психіатрії та медичній психології [13], що передбачає ранню проактивну біопсихосоціальну оцінку нещодавно госпіталізованих пацієнтів для виявлення всіх проблем зі здоров'ям, включаючи психічні захворювання; створення та реалізацію плану комплексної курації та систематичного менеджменту тих проблем, які створюють потенційні перешкоди для швидкої виписки з лікарні [14]. Обов'язковими компонентами такого втручання є психоосвіта пацієнтів та (за згодою пацієнтів) їх родичів; проведення психологічних втручань низької інтенсивності; лікування відповідно до стандартів медичної допомоги.

Разом з тим, складна для курації коморбідна психосоматична патологія в умовах

перманентного стресу спонукає до пошуку методів інтенсифікації лікувальних програм шляхом підтримки/відновлення нормальних обмінних процесів в тканинах головного мозку, в тому числі через залучення метаболічної терапії. Прикладом такої терапії може бути застосування Когнітіум® у якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело N-ацетил-L-аспарагінової кислоти. За даними наукових досліджень, ця речовина нормалізує метаболізм в тканинах головного мозку, сприяє покращенню концентрації, пам'яті та уваги, може бути рекомендована під час інтенсивних фізичних та інтелектуальних навантажень, психоемоційних стресах, хронічній втомлюваності [15].

Діюча речовина препарату «Когнітіум» – N-ацетил-L-аспарагінова кислота – є синтетичним аналогом молекули N-ацетиласпартату (NAA), другого за поширеністю метаболіту ЦНС [17], який присутній у цитозолі більшості нейронів. Імуногістохімічні дослідження розподілу N-ацетиласпартату у мозку шурів продемонстрували винятково високий вміст NAA у кортикальних пірамідних нейронах, мітральних клітинах нюхової цибулини, нейронах нюхового горбка, клітинах тонкого і клиноподібного ядер, а також у популяціях гранулярних клітин різних частин головного мозку [17]. Високі рівні N-ацетиласпартату відмічаються у нейронах всіх шарів кори мозочка [18].

Попри те, що молекула N-ацетиласпартату відома з 1956 року, вона досі залишається предметом вивчення науковців. Доведено, що NAA виконує ряд важливих функцій у ЦНС: виступає нейромедіатором і нейромодулятором [19]; є донором ацетильних груп у процесі синтезу мієліну [20]; стабілізатором білків [21]; додатковим джерелом глутамату [23], а також аспартату для окисного фосфорилування та виробництва АТФ [22]; попередником іншого нейронального дипептиду – NAAG [24] тощо. Наразі не всі функції NAA та механізми їх реалізації у нервових клітинах визначені і вивчені достатньо, тому дослідження у цьому напрямку тривають.

N-ацетиласпартат синтезується з аспартату і ацетил-коферменту А (ацетил-КоА) у мітохондріях нейронів високо специфічним ферментом L-аспартат-N-ацетилтрансферазою (Asp-NAT) [25, 26]. Частина NAA транспортується через міжклітинний простір до олігодендроцитів, де гідролізується аспартоацилазою II (ASPA) до ацетату і аспартату. Утворений з ацетату ацетил-кофермент А використовується для синтезу ліпідів, які беруть участь у процесах мієлінізації та відновлення мієліну нервових волокон [20]. Порушення метаболізму NAA на цьому етапі може призводити до виникнення нейродегенеративних хвороб, таких як хвороба Канавана або розсіяний множинний склероз. Аспартат у свою чергу транспортується у мітохондрії олігодендроцитів для участі у окисному фосфорилуванні та виробництві АТФ, забезпечуючи клітини додатковою енергією [22].

Інша частина NAA, залишаючись у цитозолі нейронів, стає основою для синтезу N-ацетиласпартил-глутамату (NAAG). NAAG чинить активуючу дію на пресинаптичний метаботропний глутаматний рецептор 3 (mGluR3), що призводить до зменшення вивільнення глутамату і, як наслідок, зменшення глутаматергічної ексайтотоксичності [24]. Таким чином, NAAG є **природним механізмом захисту нервових клітин від токсичної дії глутамату**, яка є центральним механізмом у патогенезі багатьох нейродегенеративних захворювань, таких як бічний аміотрофічний склероз, хвороба Альцгеймера, епілепсія тощо [27].

N-ацетиласпартат може чинити осмолітичну дію безпосередньо, **захисаючи функціональну цілісність білків від денатуруючої дії стресу** шляхом підвищення їх термодинамічної стабільності [21]. Також доведено, що NAA здатний пригнічувати початкові етапи утворення бета-амілоїдного білку (A β), який відіграє ключову роль у патогенезі хвороби Альцгеймера [28]. Ряд досліджень припускають, що інгібування синтезу і агрегації A β може бути пов'язане зі зміною конформації бета-амілоїду на неамілоїдогенну форму під впливом NAA з подальшою її стабілізацією [21]. Таким чином, збільшення концентрації NAA у клітинах головного мозку шляхом посилення його синтезу або замісної терапії може стати однією зі стратегій профілактики і лікування хвороби Альцгеймера у майбутньому.

Попри те, що N-ацетиласпартат є метаболітом ЦНС, він може поглинатись і використовуватись іншими органами. Наприклад, нирки метаболізують NAA до CO₂, тоді як клітини молочної залози перетворюють NAA на ліпіди [29]. Наразі немає достовірної інформації стосовно того, як N-ацетиласпартат долає гематоенцефалічний бар'єр, проте існує припущення, що ключова роль у цьому процесі може належати астроцитам. Як головна складова гематоенцефалічного бар'єру, астроцити виконують функцію селективного фільтра і системи розподілу поживних речовин між іншими нервовими клітинами. Ряд досліджень демонструють, що астроцити можуть транспортувати NAA за допомогою NaDC3 – високоафінного транспортеру дикарбоксилату, зв'язаного з Na + [30].

Астроцити також синтезують глутамін, з якого в результаті циклу трикарбонних кислот утворюється аспартат, необхідний для NAA. Частина утвореного глутаміну, перетворюючись на глутамат, використовується для синтезу NAAG у цитозолі нейронів. Астроцити є єдиними клітинами нервової системи, які здатні синтезувати глутамін «de novo» [31], що робить їх незамінними учасниками процесів синтезу NAA і NAAG. Отже, N-ацетиласпартат проходить складний шлях метаболічних перетворень з залученням системи нейронів, олігодендроцитів і астроцитів (рис 1.), що дозволяє цій молекулі виконувати ряд важливих функцій у ЦНС.

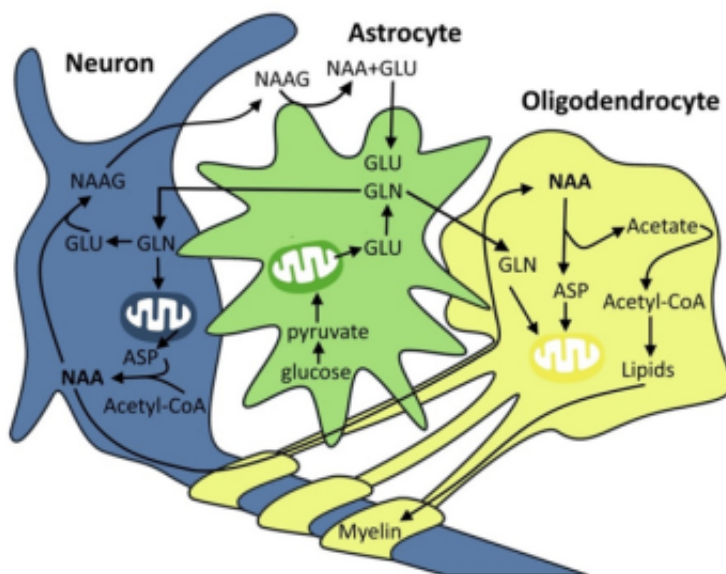


Рис 1. Схема метаболічних перетворень NAA у головному мозку (модиф . Amaral I.A. et al . , 2017) [22]

Примітка: NAA – N-ацетиласпартат NAAG – N-ацетил-аспартил-глутамат GLU – глутамат GLN – глутамін ASP – аспартат

Взагалі, молекула NAA є одним з найважливіших маркерів функціонування нервової системи, що відображає цілісність нейронів, ефективність їх мієлінізації, швидкість і ефективність передачі нейронних сигналів, а також метаболічну активність мітохондрій. За допомогою магнітно-резонансної спектроскопії (МРС) було виявлено, що загальний вміст N-ацетиласпартату у головному мозку (WBNAА – whole brain NAA) зменшується на 0.5% щороку, що пов'язано з віковими атрофічними змінами, що дає змогу диференціювати «патологічне» і «нормальне» старіння [32]. Декілька сучасних досліджень припускають, що когнітивний дефіцит, спричинений інфекцією SARS-CoV-2, може бути наслідком зниження рівня NAA і глутамату в дорсолатеральній префронтальній корі головного мозку [33].

Рівень N-ацетиласпартату також може знижуватись у гострому і підгострому періодах перебігу черепно-мозкової травми, що може свідчити про втрату цілісності нейронів і порушення метаболічних процесів [34]. Наразі вже проводяться дослідження щодо можливого використання NAA для прогнозування і виявлення посттравматичної нейродегенерації на ранніх стадіях.

Під час магнітно-резонансної спектроскопії головного мозку пацієнтів з цукровим діабетом II типу було виявлено зниження концентрації N-ацетиласпартату в правій префронтальній корі. Дослідження також демонструє наявність негативного кореляційного зв'язку між рівнем NAA та рівнем глікозильованого гемоглобіну, що підкреслює необхідність ретельного контролю рівня глюкози крові для профілактики як метаболічних, так і структурних змін головного мозку, спричинених цукровим діабетом [35].

Ряд досліджень свідчать про зниження концентрації N-ацетиласпартату у головному мозку при деяких розладах психіки та поведінки. Наприклад, рівень NAA був значно знижений у гіпокампі, таламусі, лобовій, скроневій, і тім'яній частках у пацієнтів з хронічним перебігом шизофренії порівняно з контрольною групою [20]. Зниження концентрації NAA відмічалось у лобовій частці, передній поясній корі і таламусі у пацієнтів з первинним психотичним епізодом [36]. Дослідження також продемонструвало, що показники N-ацетиласпартату у гіпокампі були нижчими у пацієнтів з групи високого ризику виникнення психозу на відміну від показників пацієнтів контрольної групи [36].

Знижений рівень NAA був зафіксований у передній поясній корі пацієнтів з депресивними і тривожними розладами, що може свідчити про зв'язок між метаболізмом N-ацетиласпартату у цій ділянці головного мозку і довготривалим виробленням кортизолу як проявом активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі [37].

Концентрація NAA може суттєво знижуватись у білій речовині префронтальної кори пацієнтів з депресивним епізодом та ремісією БАР, що може бути пов'язано зі змінами нейропластичності головного мозку [38]. Знижений рівень N-ацетиласпартату може також пояснити гіперінтенсивність білої речовини на магнітно-резонансних зображеннях пацієнтів з БАР [38].

За даними досліджень, як N-ацетиласпартат, так і його синтетичний аналог – N-ацетил-L-аспарагінова кислота (Когнітім®) сприяє: стійкості нервових клітин до пошкоджуючої дії різного походження; активації внутрішніх резервів клітин головного мозку; покращенню синаптичної передачі і транспорту нейромедіаторів; зниженню оксидативного стресу; посиленню дії анксиолітичних препаратів; нервової регуляції (стабілізації роботи нейронів); покращенню і стабілізації загального і церебрального метаболізму.

Методи і матеріали. Нами було проведено постмаркетингове порівняльне дослідження ефективності та безпеки дієтичної добавки Когнітім® в додатковій терапії непсихотичних психічних розладів у дорослих пацієнтів з хронічними соматичними захворюваннями в умовах перманентного стресу. Дослідження проводилось у психоневрологічному відділенні Київської клінічної лікарні № 1 на ЗТ. Після отримання інформованої згоди та оцінки за критеріями включення/виключення 60 дорослих пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями та наявністю непсихотичних психічних розладів були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на лікувальну групу і групу очікування (wait-list).

Критерії включення: вік 18-70 років, наявність хронічного неінфекційного захворювання легкого/середнього ступеню тяжкості, наявність >10 балів за субшкалами тривоги та депресії Госпітальної шкали тривоги і депресії,

Критерії виключення: тяжкі неконтрольовані хронічні неінфекційні захворювання, клінічно не значуща тривога/депресія < 8/8 балів за шкалою HADS, деменція – <20 балів за шкалою

MMSE, вагітність, годування грудьми, ідіосинкразія до окремих компонентів препарату.

Пацієнти лікувальної групи додатково до основної терапії отримували Когнітім® – дієтичну добавку, що містить (в 1 ампулі – 10 ml (мл) розчину) N-ацетил-L-аспарагінової кислоти – 175 mg (мг) у режимі прийому по 2 ампули на добу: 1 вранці і 1 на ніч. Когнітім® призначений для перорального вживання без необхідності розведення, але міг бути розбавлений у воді.

Пацієнти обстежувались за Госпітальною шкалою тривоги та депресії для оцінки психічних, соматичних та когнітивних проявів емоційних порушень, а також за Шкалою якості життя. Дослідження тривало 6 тижнів. Пацієнти знаходились на стабільному лікуванні основного захворювання без зміни дозування протягом дослідження. Вони отримували психотерапію, без зміни психотерапевтичного навантаження протягом усього періоду дослідження. Після завершення дослідження пацієнти з груп очікування за необхідності були проліковані для редукції метаболічного дисбалансу.

Результати та обговорення. Середній вік пацієнтів склав $39,7 \pm 11,11$ років: в лікувальній групі $40,3 \pm 11,4$ років, в групі очікування $39,2 \pm 11,0$ років відповідно. В Табл. 2. представлено розподіл пацієнтів обох груп за віком.

Таблиця 2 . Розподіл пацієнтів лікувальної групи та групи очікування за віком (n =60)

Вік	Лікувальна група		Група очікування	
	абс.	%	абс.	%
18-50	24	80	26	86,7
>50	6	20	4	13,3

І в лікувальній групі, пацієнти якої додатково до основної терапії отримували дієтичну добавку Когнітім®, і в групі очікування переважали пацієнти жіночої статі, про що свідчать дані, наведені у Табл. 3.

Таблиця 3 . Розподіл пацієнтів лікувальної групи та групи очікування за статтю (n =60)

	Лікувальна група		Група очікування	
	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	13	43,3	10	33,3
Жінки	17	56,7	20	66,7

Отже, обидві групи є репрезентативними за віком та статтю.

Стан пацієнтів було верифіковано відповідно до критеріїв МКХ-10. Серед ХНІЗ, що найчастіше зустрічались серед пацієнтів обох груп, можна виділити гіпертонічну хворобу (21 особа, 35% від загальної кількості) та ішемічну хворобу серця (19 осіб, 31,7%). Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) займає друге місце за поширеністю серед пацієнтів, що були учасниками дослідження (8 осіб, 13,3%). Детальний розподіл пацієнтів лікувальної групи та групи очікування за ХНІЗ представлено у Табл. 4.

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів обох груп за ХНІЗ (n =60)

Діагностичні рубрики МКХ-10	Лікувальна група		Група очікування	
	абс.	%	абс.	%
Гіпертонічна хвороба	11	36,7	10	33,3
Ішемічна хвороба серця	9	30	10	33,3
ХОЗЛ	5	16,7	3	10
Цукровий діабет	3	10	4	13,4
Бронхіальна астма	2	6,6	3	10

Задля зручності скарги пацієнтів були розподілені на 3 спектри: психоемоційний, когнітивний та астено-невротично-соматоформний. До психоемоційного спектру були віднесені всі скарги, пов'язані з емоціями та психологічним станом пацієнтів. Симптоми когнітивного спектру характеризують процеси пам'яті, уваги та мислення. Натомість астено-невротично-соматоформний спектр включає у себе скарги, що безпосередньо пов'язані з фізіологічними процесами та/або тілесними відчуттями.

Єдиною скаргою, яка зустрічалась в усіх пацієнтів, була тривога: її відмітили у себе 60 пацієнтів з 60 можливих. Друге місце займали порушення сну: 54 пацієнти (90%) скаржились на поганий нічний сон з утрудненим засинанням або частими нічними пробудженнями. Загальна слабкість суттєво вплинула на повсякденне функціонування 51 пацієнта (85%). Переважна більшість пацієнтів також відмітили знижений настрій (70%), труднощі з засвоєнням нової інформації (70%) та/або концентрацією уваги (60%), емоційну лабільність (60%) як провідні скарги, що значною мірою впливають на їх повсякденне функціонування. Нижче у Табл. 5 наведено детальний розподіл скарг пацієнтів лікувальної групи та групи очікування.

Діагноз неспсихотичного психічного розладу встановлювався відповідно до критеріїв МКХ-10. Як в лікувальній групі, так і в групі очікування переважали пацієнти з невротичними розладами (Табл. 6).

Початковий рівень вираженості клінічних ознак тривоги і депресії у обстежуваних пацієнтів визначався на першому візиті до лікаря-психіатра із застосуванням Госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). Показники вираженості симптомів у лікувальній групі коливалися від 11 до максимального 21 балу з середнім значенням $17,2 \pm 2,16$ балів для тривоги та $16,4 \pm 1,9$ балів для депресії відповідно (рівень значимості $p \geq 0,1$), що відповідає класифікації стану як клінічно виражена тривога та депресія. Згідно отриманих даних, початковий рівень симптомів у групі очікування також коливався у вказаному діапазоні з середнім значенням $17,9 \pm 1,68$ балів для тривоги та $16,6 \pm 1,76$ балів для депресії (рівень значимості $p = 0,05$ та $p = 0,10$ відповідно), що можна класифікувати як клінічно виражену тривогу та депресію.

Таблиця 5 . Розподіл пацієнтів лікувальної групи та групи очікування з ранжуванням переважаючих скарг (n=60)

Перелік переважаючих скарг	Групи			
	Лікувальна група		Група очікування	
	абс.	%	абс.	%
Скарги психоемоційного спектру				

Відчуття тривоги	30	100	30	100
Знижений настрій	23	76,7	19	63,3
Емоційна лабільність	21	70	15	50
Плаксивість	22	73,3	14	46,7
Відчуття внутрішньої напруги	13	43,3	11	36,7
Дратівливість	7	23,3	5	16,7
Ажитованість	4	13,3	2	6,7
Скарги когнітивного спектру				
Труднощі з засвоєнням нової інформації	22	73,3	20	66,7
Труднощі з концентрацією уваги	19	63,3	17	56,7
Погіршення запам'ятовування	10	33,3	8	26,7
Сповільнення темпу мислення	6	20	6	20
Скарги астено-невротичного-соматоформного спектру				
Порушення сну	28	93,3	26	86,7
Загальна слабкість	26	86,7	25	83,3
Відчуття «туману у голові»	14	46,7	10	33,3
Відчуття «мурашок»	12	40	9	30
Відчуття «кому в горлі»	11	36,7	10	33,3
Порушення апетиту	10	33,3	11	36,7
Тремор	8	26,7	7	23,3
Запаморочення	7	23,3	5	16,7
Порушення зору (важко сфокусуватись)	4	13,3	2	6,7

Динаміка показників вираженості тривожних та депресивних симптомів оцінювалась під час візитів пацієнтів до лікаря щотижня шляхом об'єктивного спостереження з реєстрацією показників субшкали тривоги та субшкали депресії HADS, а також показників якості життя за допомогою Шкали оцінки якості життя (О. С. Чабан, О. О. Хаустова). Продемонстровані на рис. 2 дані відображають більшу позитивну динаміку редукції тривоги при застосуванні Когнітіуму® у пацієнтів лікувальної групи порівняно з групою очікування починаючи з першого тижня прийому дієтичної добавки. Така ж сама тенденція спостерігається і з симптомами депресії (рис. 3). За даними нашого обстеження, абсолютна редукція симптомів тривоги у лікувальній групі настала на 4 тиждень прийому, в той час як у групі очікування – на 5 тиждень (рис. 2).

Таблиця 6 . Розподіл пацієнтів лікувальної групи та групи очікування за психічними розладами (n=60)

Діагностичні рубрики МКХ-10	Лікувальна група		Група очікування	
	абс.	%	абс.	%
Неврастенія	10	33,3	12	40
Депресивний розлад	7	23,3	5	16,6

Тривожно-фобічний розлад	6	20	8	26,7
Соматоформні розлади	3	10	2	6,7
Гостра реакція на стрес	1	3,3	2	6,7
Посттравматичний стресовий розлад	3	10	1	3,3

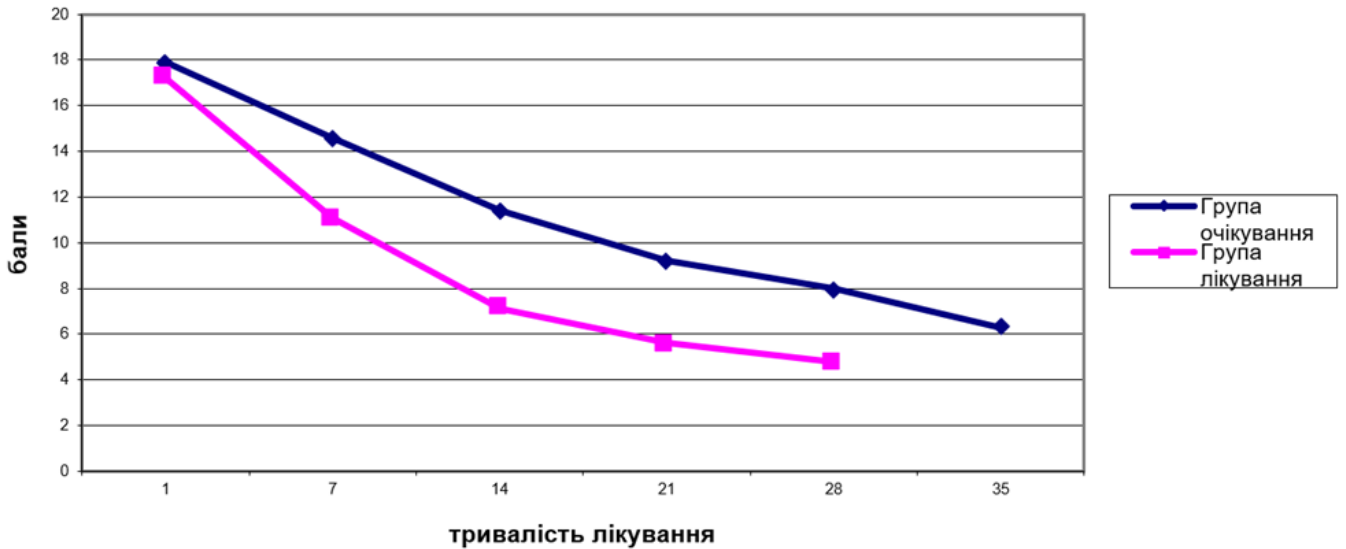


Рис. 2. Порівняльна динаміка показників субшкали тривоги за HADS протягом 6 тижнів (n =60)

Оптимальний рівень редукції симптомів депресії (кількість балів <8) був досягнутий наприкінці 3 тижня у пацієнтів лікувальної групи, натомість всі пацієнти групи очікування відмітили суттєве поліпшення свого психоемоційного стану лише на 5-6 тиждень прийому основної медикаментозної терапії (рис. 3).

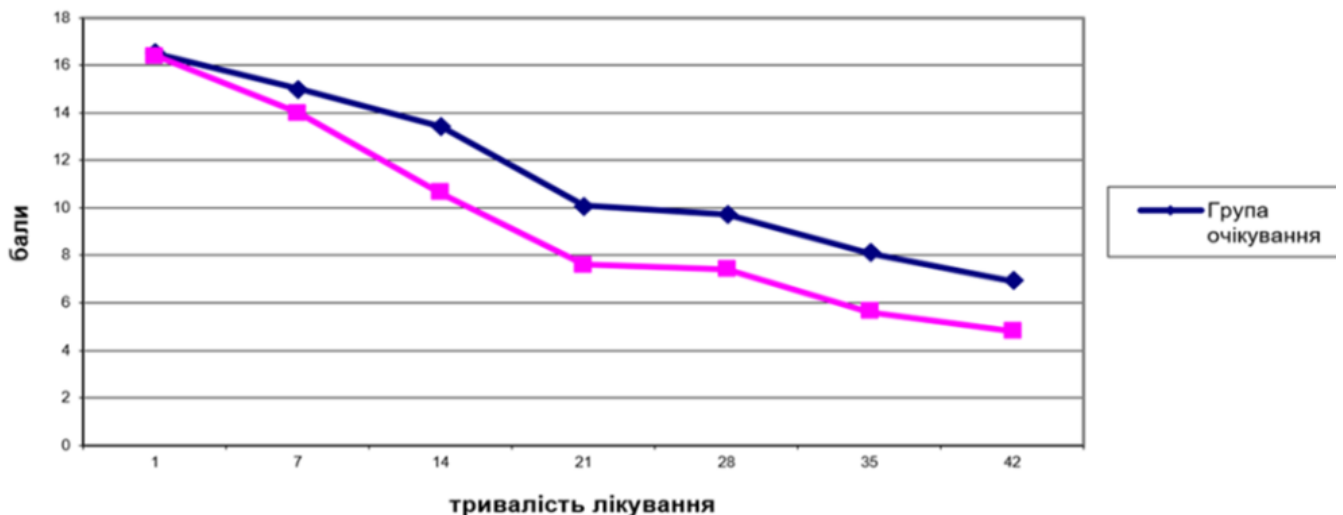


Рис. 3. Порівняльна динаміка показників субшкали депресії за HADS протягом 6 тижнів (n =60)

Згідно результатів аналізу показників якості життя (за Шкалою оцінки якості життя О. С. Чабана, О. О. Хаустової) ліпша позитивна динаміка також відмічається у лікувальній групі, пацієнти якої додатково отримували Когнітіум® в якості дієтичної добавки: наприкінці 6 тижня прийому препарату у пацієнтів цієї групи відмічались вищі показники порівняно з групою очікування (рис. 4).

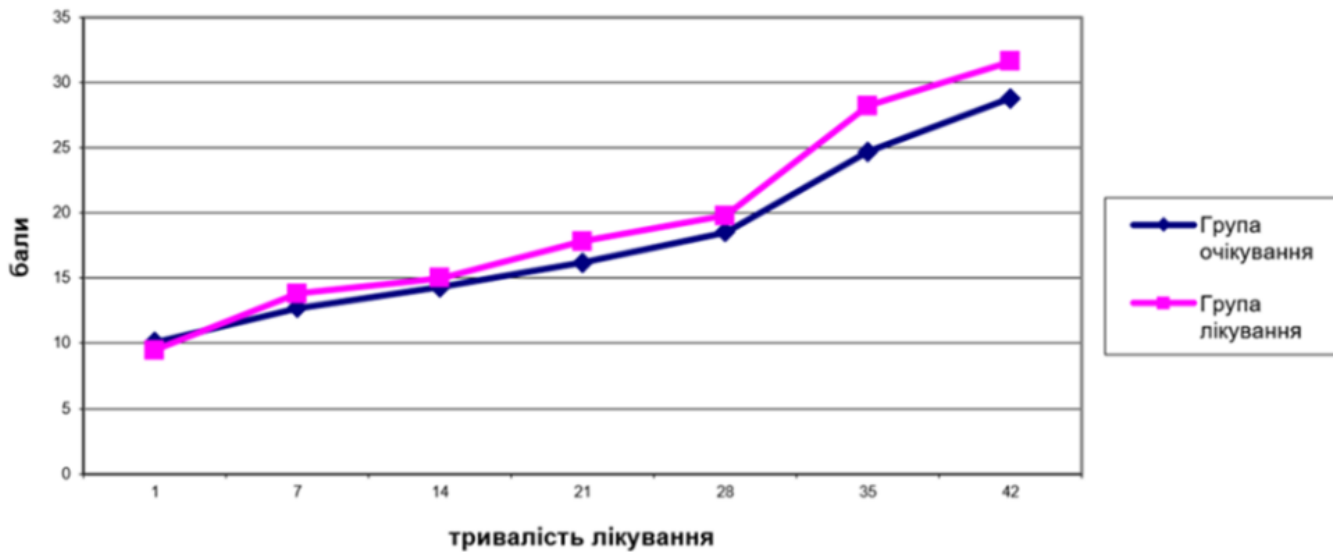


Рис. 4 . Порівняльна динаміка показників якості життя протягом 6 тижнів (n =60)

Отже, за даними шкали HADS та Шкали оцінки якості життя (О. С. Чабан, О.О. Хаустова) приєднання Когнітіуму® до стандартної схеми лікування сприяє прискоренню позитивної динаміки.

Було також відмічено позитивний вплив дієтичної добавки Когнітіум® на редукцію таких афективних симптомів, як емоційна лабільність, дратівливість, відчуття внутрішньої напруги, ажитованість, плаксивість (рис. 5). Так, вже наприкінці першого тижня прийому препарату 45% пацієнтів відмітили стабілізацію фону настрою зі зникненням плаксивості та відчуттям внутрішньої напруги. Згідно даних як об'єктивного, так і суб'єктивного спостереження, ажитованість зникла у 75% пацієнтів на 7 день прийому дієтичної добавки Когнітіум®.

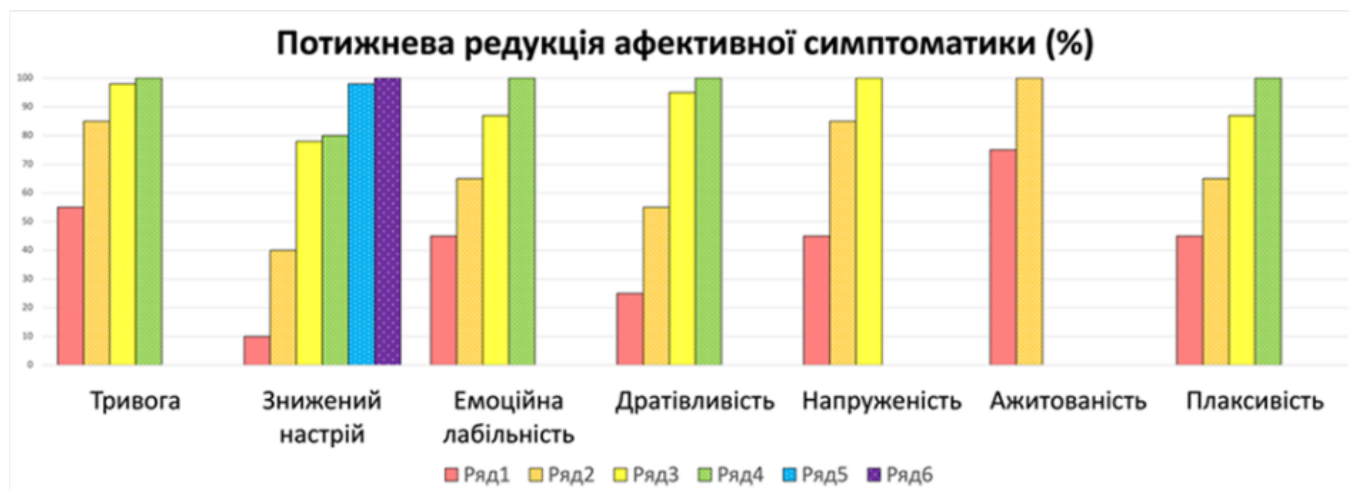


Рис. 5. Потижнева динаміка афективної симптоматики пацієнтів лікувальної групи
Примітка: ряд 1-6 - тижні терапії

Пацієнти лікувальної групи також відмічали швидше, порівняно з групою очікування, покращення концентрації уваги, процесів засвоєння та запам'ятовування нової інформації (рис. 6), що дало змогу швидше повернутись до звичного рівня повсякденного функціонування, суттєво покращуючи якість життя.

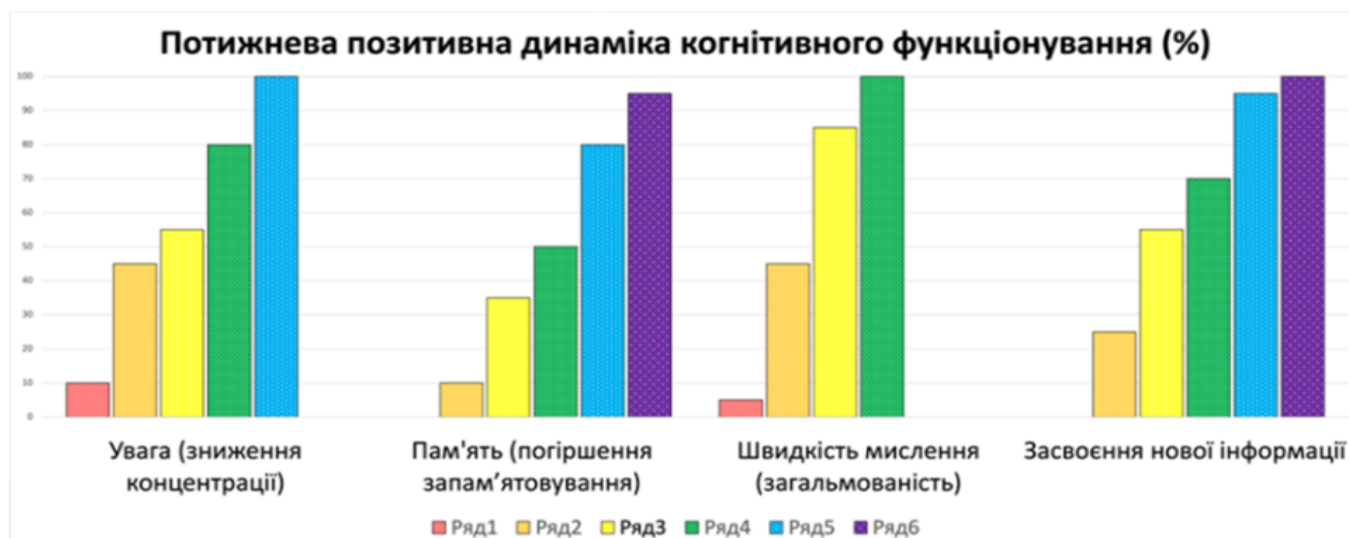


Рис. 6 . Потижнева динаміка когнітивної симптоматики пацієнтів лікувальної групи
Примітка: ряд 1-6 - тижні терапії

На рис. 7 також наведена потижнева динаміка редукції скарг астено-невротично-соматоформного спектру: у пацієнтів лікувальної групи поступово збільшувалась кількість енергії, знижувався тремор, відновлювався сон та апетит. Так, сон відновився у 90% пацієнтів вже наприкінці першого тижня лікування. На 21 день прийому дієтичної добавки Когнітіум® 90% пацієнтів змогли повернутись до оптимального рівня активності, який спостерігався у них

до загострення ХНІЗ та погіршення психоемоційного стану.

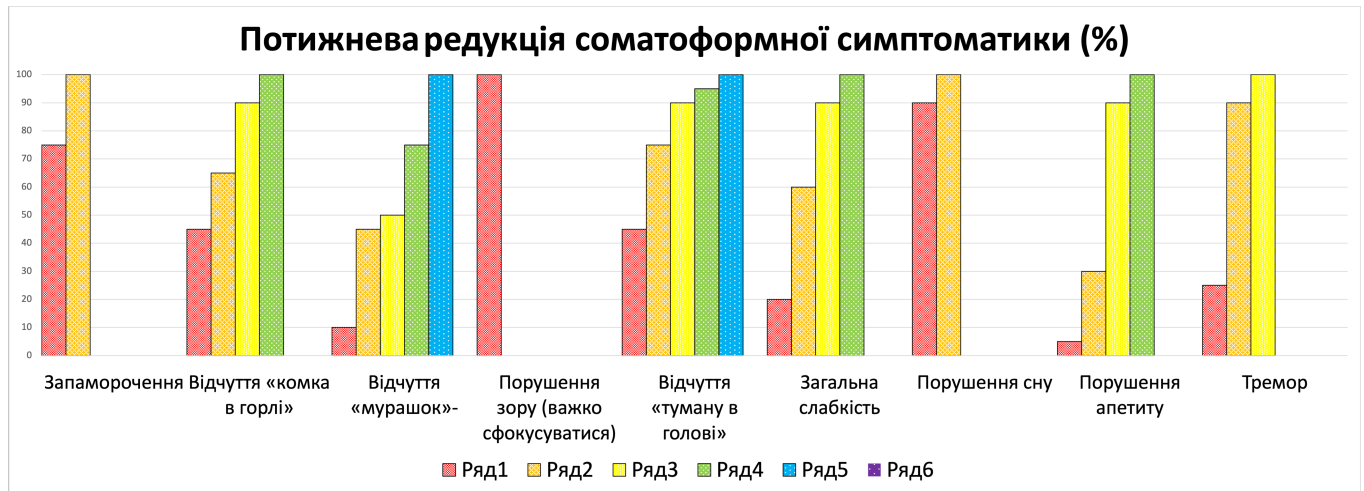


Рис. 7 . Потижнева динаміка соматоформної симптоматики пацієнтів лікувальної групи

Примітка: ряд 1-6 - тижні терапії

Згідно наших спостережень, Когнітім® не викликав жодних побічних ефектів, що свідчить про його гарну переносимість пацієнтами. Негативної дії дієтичної добавки на серцево-судинну та бронхолегеневу систему (напр., на показники артеріального тиску, частоти пульсу та дихання) відзначено не було. Показники лабораторних досліджень також залишались у межах нормативних показників. Когнітім® не вступав в клінічно значиму взаємодію з медикаментозними препаратами, що застосовувались для лікування вказаних ХНІЗ та непсихотичних психічних розладів.

Опис клінічного випадку №1. Пацієнт, 43 роки. Ветеран. Скаржить на постійну тривогу, страх смерті, агресивність, дратівливість, імпульсивність, поверхневий неспокійний сон, зниження задоволення, небажання нічого робити, труднощі з концентрацією уваги, відчуття напруження по всьому тілу, постійний головний біль у скроневих ділянках, тремор, метушливість.

На початку повномасштабної війни був добровільно мобілізований до лав ЗСУ, приймав участь у бойових діях на Донецькому напрямку під Волновахою. Стан почав погіршуватись поступово з вересня 2022 року психогенно обумовлено. Під час перебування у зоні активних бойових дій відмітив появу депресивних симптомів: знизився настрій, зник апетит, з'явилися нав'язливі думки, почав спати раз на 2-3 дні, через що став дратівливий, імпульсивний, замкнутий, перестав спілкуватись як з побратимами, так і з родиною. Під час перебування у відпустці у середині грудня 2022 року почав відчувати себе самотнім, знеціненим, нікому не потрібним, що призвело до посилення дратівливості, погіршення настрою та апетиту, соціальної ізоляції.

Пацієнт орієнтований всебічно вірно. Доступний вербальному продуктивному контакту, проте на запитання відповідає неохоче, у переживаннях розкривається не до кінця. У бесідах з лікарем напружений, тривожний, постійно змінює позу на ліжку. Уникає прямого візуального контакту, ховається від поглядів оточуючих за допомогою окулярів або балаклави. Маячні ідеї не висловлює, омани сприйняття заперечує, поведінкою не виявляє. Фон настрою знижений, легко афектує. Мислення цілеспрямоване, послідовне. Увага розсіяна. У позі Ромберга

відмічається тремор рук та повік.

Ранній розвиток – без особливостей. Туберкульоз, вірусні гепатити, ВІЛ/СНІД, венеричні захворювання, цукровий діабет, операції під загальним наркозом заперечує. У віці 5 років – травма голови внаслідок удару об бетонний парапет. Неодноразово отримував ЗЧМТ у підлітковому віці під час вуличних бійок. Під час перебування у зоні активних бойових дій двічі отримав акубаротравму (квітень, травень 2022 року). ХОЗЛ, група А, ЛН I ступеня. Цукровий діабет типу 2, легкий перебіг в стадії субкомпенсації. Гіперліпідемія.

Пацієнту був встановлений діагноз F-43.1 «Посттравматичний стресовий розлад. Астено-депресивний синдром» з подальшим призначенням стандартної терапії антидепресантами, до якої було додано Когнітім® 10 мл по 1 ампулі двічі на добу per os. Вже протягом першого тижня лікування пацієнт почав відмічати покращення свого психоемоційного стану: суттєво знизилась тривога, покращився настрій, почав налагоджуватись сон. Поведінка стала менш метушливою, пацієнт почав підтримувати візуальний контакт під час розмови без балаклави та окулярів. Наприкінці третього тижня лікування зник тремор та головний біль. Зі слів пацієнта, також покращилась пам'ять, стало легше концентрувати свою увагу, що дало йому змогу повернутись до роботи у сфері комп'ютерного програмування.

Опис клінічного випадку №2. Пацієнт, 39 років. Висловлює скарги на тривогу, знижений настрій, швидку втомлюваність, слабкість, небажання нічого робити, поганий нічний сон, постійний головний біль, труднощі з концентрацією уваги та засвоєнням нової інформації.

Стан погіршився гостро на тлі розлучення з дружиною. Звернувся до лікаря-психіатра з метою покращення свого психоемоційного стану за допомогою медикаментозної терапії.

Пацієнт орієнтований правильно у місці, часі та власній особистості. Доступний вербальному контакту у повній мірі. На запитання відповідає охоче, фіксований на переживаннях, пов'язаних з розлученням. У поведінці тривожний, метушливий. Маячні ідеї не висловлює, омани сприйняття заперечує, поведінкою не виявляє. Фон настрою знижений, емоційно лабільний. Мислення послідовне, з ознаками інертності. Увага розсіяна.

Ранній розвиток без особливостей. Туберкульоз, вірусні гепатити, ВІЛ/СНІД, венеричні захворювання, цукровий діабет, операції під загальним наркозом, ЗЧМТ заперечує. Гіпертонічна хвороба II, 3 ст., ризик високий. СН 0-1. Хронічний холецистопанкреатит у стадії нестійкої ремісії з уролітіазом. Метаболічний синдром.

Пацієнту був встановлений діагноз F-43.0 «Гостра реакція на стрес легкого ступеню. Астено-депресивний синдром». Було призначено також Когнітім® 10 мл по 1 ампулі двічі на добу per os на додачу до основної схеми терапії. Вже на 5 день прийому запропонованої схеми лікування пацієнт відмітив суттєве зниження тривоги, покращення сну. Знизилась також частота нападів головного болю. Наприкінці другого тижня було відмічене зростання активності, покращення пам'яті та уваги (пацієнт зміг повернутись до роботи та навіть розпочав нові романтичні стосунки).

Висновки:

1. Використання мультидисциплінарного пацієнт-центрованого інтегративного підходу у лікуванні складної психосоматичної патології забезпечує надання якісної медичної допомоги відповідно до потреб пацієнта шляхом встановлення якісного контакту як між ним і лікарями, так і окремо між лікарями, які входять до складу

мультидисциплінарної команди. Ефективність цих медичних послуг зростає не тільки завдяки спільному прийняттю рішень, проактивному моніторингу та інтегрованим електронним медичним записам, але й завдяки зменшенню фрагментації послуг, зниженню їх вартості, а, отже, покращенню доступу пацієнтів до медичної допомоги.

2. Хронічні неінфекційні захворювання (ХНІЗ) разом з психічними розладами є складною коморбідною психосоматичною патологією, що важко піддається терапії в умовах перманентного стресу. Негативні наслідки впливу російської військової агресії на психічне здоров'я українців стимулюють розвиток нових підходів, одним з яких є застосування метаболічної терапії, яка спрямована на відновлення та підтримку нормальних обмінних процесів в тканинах головного мозку.
1. Додавання метаболічної терапії, а саме дієтичної добавки Когнітім®[®], до стандартного лікування пацієнтів з непсихотичними психічними розладами у поєднанні з хронічними соматичними неінфекційними захворюваннями в умовах перманентного стресу продемонструвало позитивний вплив щодо редукції афективних, когнітивних та соматоформних проявів, а саме: зниження симптомів тривоги та депресії, стабілізація фону настрою, покращення концентрації уваги, процесів засвоєння та запам'ятовування нової інформації, збільшення енергійності з підвищенням рівня активності, відновлення сну та апетиту.
2. Доцільно використання дієтичної добавки Когнітім®[®] як додаткового джерела N-ацетил-L-аспарагінової кислоти у пацієнтів з непсихотичними психічними розладами у поєднанні з хронічними соматичними неінфекційними захворюваннями в умовах перманентного стресу. Отже, Когнітім®[®] може бути рекомендований в складі комплексного лікування пацієнтів коморбідних психосоматичних хворобливих станів з астеною, депресивними і тривожними синдромами, синдромом хронічної втоми, а може бути призначений профілактично при підвищених психофізичних навантаженнях для запобігання їх виникнення.

References

1. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. (2015) State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am J Hypertens*;28:1295-302. 10.1093/ajh/hpv047
2. Batelaan NM, Seldenrijk A, Bot M, van Balkom AJ, Penninx BW. (2016) Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*;208:223-31. 10.1192/bjp.bp.114.156554
3. Чабан, О., Хаустова, О., & Сак, Л. (2020). Психосоматичний підхід до діагностики та терапії тривоги у пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями. *Психосоматична медицина та загальна практика*, 5(1), e0501229. <https://doi.org/10.26766/pmgp.v5i1.229>
4. Von Korff MR, Scott KM, Gureje O, et al. (2009) *Global perspectives on mental-physical comorbidity in the WHO World Mental Health Surveys*. Cambridge University Press. 10.1017/CBO9780511770531 .
5. Stein DJ, Benjet C, Gureje O, Lund C, Scott KM, Poznyak V, van Ommeren M. (2019). Integrating mental health with other non-communicable diseases. *BMJ*.;364:l295. doi: 10.1136/bmj.l295.
6. Patel V, Chatterji S. Integrating mental health in care for noncommunicable diseases: an imperative for person-centered care. *Health Aff (Millwood)* 2015;34:1498-505. 10.1377/hlthaff.2015.0791
7. O'Neil A, Jacka FN, Quirk SE, et al. A shared framework for the common mental disorders and non-communicable disease: key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry* 2015 ;15:15. 10.1186/s12888-015-0394-0
8. Ngo VK, Rubinstein A, Ganju V, et al. Grand challenges: Integrating mental health care into the non-communicable disease agenda. *PLoS Med* 2013;10:e1001443. 10.1371/journal.pmed.1001443
9. Khaustova, O. O., Markova, M. V., Driuchenko, M. O., & Burdeinyi, A. O. (2022). Proactive

- psychological and psychiatric support of patients with chronic non-communicable diseases in a randomised trial: a Ukrainian experience. *General Psychiatry*, 35(5).
10. Patel V, Saxena S, Lund C, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet* 2018;392:1553-98. 10.1016/S0140-6736(18)31612-X
 11. Manderscheid R.W. (2007) Preparing for pandemic avian influenza: ensuring mental health services and mitigating panic. *Arch. Psychiatr. Nursing*, 21(1): 64-67.
 12. Чабан, О. С., & Хаустова, О. О. (2022). Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги. *Український медичний часопис*, (4), 150.
 13. Oldham, M. A., Desan, P. H., Lee, H. B., Bourgeois, J. A., Shah, S. B., Hurley, P. J., & Sockalingam, S. (2021). Proactive Consultation-Liaison Psychiatry: American Psychiatric Association Resource Document. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. Volume 62, Issue 2, March-April 2021, Pages 169-185
 14. Walker, J., Burke, K., Toynbee, M., van Niekerk, M., Frost, C., Magill, N., ... & Sharpe, M. (2019). The HOME Study: study protocol for a randomised controlled trial comparing the addition of Proactive Psychological Medicine to usual care, with usual care alone, on the time spent in hospital by older acute hospital inpatients. *Trials*, 20(1), 1-9.
 15. Gray, N., Klein, J. D. (2022). Mental health and non-communicable diseases: a narrative review. *Pediatric Medicine*, 5:6. doi: 10.21037/pm-20-84
 16. Stein DJ, Benjet C, Gureje O, Lund C, Scott KM, Poznyak V, van Ommeren M. (2019) Integrating mental health with other non-communicable diseases. *BMJ*. Jan 28;364:l295. doi: 10.1136/bmj.l295.
 17. Moffett, J. R., Ross, B., Arun, P., Madhavarao, C. N. & Namboodiri, A. M. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog. Neurobiol.* 2007; 81: 89-131.
 18. Simmons, M.L., Frondoza, C.G., Coyle, J.T. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience* 1991; 145: 37-45.
 19. Burgal, M., Jorda, A., Grisolia, S.,. Effects of N-acetyl aspartate, aspartate, and glutamate on cAMP and cGMP levels in developing rat cerebral cortex. *J. Neurochem.* 1982; 38: 1498-1500.
 20. Madhavarao C.N., Arun P., Moffett J.R., et al. Defective N-acetylaspartate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(14): 5221-6.
 21. Warepam M., Ahmad K., Rahman S., Rahaman H., Kumari K., Singh L.R. N-Acetylaspartate Is an Important Brain Osmolyte. *Biomolecules*. 2020; 10: 286.
 22. Amaral I.A., Hadera M.G., Kotter M., Sonnewald U. Oligodendrocytes Do not export NAA-derived aspartate in vitro. *Neurochem Res*. 2017; 42(3): 827-837.
 23. Clark J.F., Doepke A., Filosa J.A., Wardle R.L., Lu A., Meeker T., Pyne-Geithman G.J. N-acetylaspartate as a reservoir for glutamate. *Med. Hypotheses*. 2006;67:506-512.
 24. Morland C., Nordengen K. N-Acetyl-Aspartyl-Glutamate in Brain Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(3): 1268.
 25. Madhavarao, C.N., Chinopoulos, C., Chandrasekaran, K., Namboodiri, M.A., Characterization of the N-acetylaspartate biosynthetic enzyme from rat brain. *J. Neurochem* 2003; 86: 824-835.
 26. Patel T.B., Clark J.B. Synthesis of N-acetyl-L-aspartate by rat brain mitochondria and its involvement in mitochondrial/cytosolic carbon transport. *Biochem J*. 1979; 184(3): 539-546.
 27. Armada-Moreira A., Gomes J. I., Pina C. C., Savchak O. K., Gonçalves-Ribeiro J., Rei N., et al. Going the extra (synaptic) mile: Excitotoxicity as the road toward neurodegenerative diseases; *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020; 14: 90.
 28. Dolle J.P., Rodgers J.M., Browne K.D., Troxler T., Gai F., Smith D.H. Newfound effect of N-acetylaspartate in preventing and reversing aggregation of amyloid-beta in vitro. *Neurobiol. Dis.* 2018; 117: 161-169.
 29. Juliane G. Bogner-Strauss. N-Acetylaspartate Metabolism Outside the Brain: Lipogenesis, Histone Acetylation, and Cancer. *Front. Endocrinol.* 2017; 8.
 30. Fujita T, Katsukawa H, Yodoya E, Wada M, Shimada A, Okada N, Yamamoto A, Ganapathy V. Transport characteristics of N-acetyl-L-aspartate in rat astrocytes: involvement of sodium-

- coupled high-affinity carboxylate transporter NaC3/NaDC3-mediated transport system. *J Neurochem.* 2005; 93:706-714.
31. Schousboe A., Scafidi S., Bak L.K., Waagepetersen H.S., McKenna M.C.: Glutamate metabolism in the brain focusing on astrocytes. *Adv Neurobiol* 2014, 11: 13-30.
 32. Kirov I.I., Sollberger M., Davitz M.S., Glodzik L., Soher B.J., Babb J.S., Monsch A.U., Gass A., Gonen O. Global brain volume and N-acetyl-aspartate decline over seven decades of normal aging. *Neurobiol Aging.* 2021; 98: 42-51.
 33. Yesilkaya U.H., Sen M., Balcioglu Y.H. COVID-19-related cognitive dysfunction may be associated with transient disruption in the DLPFC glutamatergic pathway. *J Clin Neurosci.* 2021; 87: 153-155.
 34. Eisele A., Hill-Strathy M., Michels L., Rauen K. Magnetic Resonance Spectroscopy following Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis on the Potential to Detect Posttraumatic Neurodegeneration. *Neurodegener Dis.* 2020; 20(1): 2-11.
 35. Li S., Yin C., Zhao W., Lian X., Hong Q. Application of Hydrogen Proton Magnetic Resonance Technology Combined with Brain Neurometabolite Analysis in the Treatment of Cognitive Impairment Caused by Type 2 Diabetes Mellitus. *World Neurosurg.* 2020; 138: 654-662.
 36. Whitehurst T.S., Osugo M., Townsend L., Shatalina E., Vava R., Onwordi E.C., Howes O. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of N-acetyl Aspartate in Chronic Schizophrenia, First Episode of Psychosis and High-Risk of Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 119:255-267.
 37. Bonnekoh L.M., Seidenbecher S., Knigge K., Hünecke A.K., Metzger C.D., Tempelmann C., Kanowski M., Kaufmann J., Meyer-Lotz G., Schlaaff K., Dobrowolny H., Tozzi L., Gescher D.M., Steiner J., Kirschbaum C., Frodl T. Long-term cortisol stress response in depression and comorbid anxiety is linked with reduced N-acetylaspartate in the anterior cingulate cortex. *World J Biol Psychiatry.* 2023; 24(1): 34-45.
 38. Chabert J., Allauze E., Pereira B., Chassain C., De Chazeron I., Rotgé J.Y., Fossati P., Llorca P.M., Samalin L. Glutamatergic and N-Acetylaspartate Metabolites in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (16): 8974.