

DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.128

УДК 616-089.5-031.83:616.728.2-089.843-77:616.89-008.46-037

РОЛЬ СТРЕСУ, НЕЙРОЦИТОЛІЗУ, ПОРУШЕНЬ АНГІОГЕНЕЗУ ТА СИНАПТОГЕНЕЗУ В РОЗВИТКУ РАНЬОЇ ПОКД У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕНОСИЛИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБУ ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ

М.В. Свіргун, А.І. Семененко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, м. Вінниця, Україна
ORCID: 0009-0009-7697-5991, e-mail: marishka.mbox@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2183-486X, e-mail: semenenko05@gmail.com

Резюме. Післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) є важливою медико-соціальною проблемою, адже характеризується високою поширеністю, особливо серед осіб похилого віку, та значно погіршує якість життя хворих. На сьогодні відомо, що серед біохімічних чинників виникнення ПОКД є активація нейрозапалення, нейроцитолізу, розвиток оксидативного стресу. В той же час роль цих факторів у виникненні ранньої ПОКД у пацієнтів після операції ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією до кінця не досліджена. Поряд з цим існує недостатньо даних щодо ролі інших чинників, а саме розладів васкулогенезу, нейросинаптопластичності та синаптогенезу, стресу у формуванні ранньої ПОКД за даних умов.

Мета. Дослідження ролі оксидативних порушень, нейроцитолізу, порушень синаптопластичності, васкулогенезу та стресу у розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів після операції ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією.

Матеріали та методи. Кількість хворих, які були включені в дослідження - 85 пацієнтів. Всі хворі лікувалися в травматологічному відділенні КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» та оперовані з приводу перелому стегна - ендопротезування кульшового суглобу.

Забір крові проводився до оперативного втручання і через 3 дні після. Сироватку крові отримували шляхом її центрифугування при 1500 g протягом 15 хв при температурі 18-22°C. З метою проведення біохімічних та імуноферментних досліджень аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20°C.

Як одну з основних оціночних шкал ПОКД використовували шкалу Mini mental State Examination (MMSE).

Статистичну обробку проводили за програмами StatPlus, за параметричними та непараметричними критеріями, відмінності вважали значущими при $p < 0,05$.

Висновки. Проведений кореляційний аналіз надав докази причетності нейроцитолізу, порушень ангіогенезу, синаптогенезу та синаптопластичності, а також дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи до розвитку ранньої когнітивної дисфункції у осіб після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією.

Ключові слова: стрес, нейроцитоліз, порушення ангіогенезу та синаптогенезу, ПОКД, ендопротезування кульшового суглобу, спінальна анестезія, MMSE, VEGF, NSE, BDNF, кортизол.

Вступ. Під післяопераційною когнітивною дисфункцією розуміють зміну структурного і функціонального стану головного мозку, що виникає в хірургічній практиці в інтраопераційному, або ранньому післяопераційному періодах, що проявляється у вигляді транзиторних, або стійких порушень функцій нервової системи [1, 2].

Розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанту їх периопераційної профілактики і корекції відносяться до найбільш важливих мультидисциплінарних проблем сучасної медицини [3, 4]. Етіологія ПОКД у ортопедичних хворих на сьогоднішній день не встановлена. Існує багато факторів, включаючи тромбоемболічні ускладнення, вплив анестезії, наявність больових відчуттів в післяопераційному періоді [5, 6]. На частоту розвитку когнітивної дисфункції в ортопедичних пацієнтів, окрім вищезазначених факторів ризику, впливає периопераційна стресова реакція, обрана хірургічна техніка, вік пацієнта, тощо [7, 8]. Провівши аналіз проведених на сьогоднішній день основних досліджень, можна виділити такі основні патофізіологічні

механізми формування ПОКД у хворих ортопедичного профілю:

1. Стрес-індукована активація низки нейрогуморальних систем організму. У дослідженнях продемонстровано, що периопераційна стрес-реакція призводить до серцево-судинних порушень, зокрема до тахікардії та гіпертонії, індукованих підвищеною секрецією катехоламінів мозковим шаром надниркових залоз і норадреналіну пресинаптичними нервовими закінченнями через активацію симпатичної нервової системи; змін в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі, що впливають на метаболізм вуглеводів, білків, жирів, електролітно-водний баланс; імунологічних та гематологічних порушень [9].

2. Розвиток системної запальної реакції. Периопераційна стрес-реакція та механічне тканинне пошкодження є тригерами імунологічних та гематологічних змін, котрі включають синтез цитокінів, реакцію гострої фази, нейтрофільний лейкоцитоз і проліферацію лімфоцитів. Цитокіни – переважно інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) і інтерлейкін-6 (IL-6), які вивільнюються з активованих лейкоцитів, фібробластів, і ендотеліальні клітини –

відіграють важливу роль у розвитку системної запальної реакції [10].

3. Розвиток нейрозапалення та нейродегенерації. Результати експериментальних досліджень продемонстрували, що розвиток ПОКД у щурів пов'язаний з гліальною активацією й експресією прозапальних цитокінів в області гіпокампу [11]. Встановлена роль інтерлейкіну-18 (IL-18) у нейрозапаленні і нейродегенерації центральної нервової системи [12, 13].

Беручи до уваги поліетіологічність ПОКД, пошук єдиного патофізіологічного механізму формування когнітивних порушень в післяопераційному періоді є неможливим. Багатофакторність цієї патології зумовлює також труднощі у пошуку універсальних маркерів, вивчення та прогнозування ПОКД без яких, є неможливим.

Мета дослідження. Дослідження ролі оксидативних порушень, нейроцитолізу, порушень синаптопластичності, васкулогенезу та стресу у розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів після операції ендпротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією.

Матеріали і методи. Обстежено 85 пацієнтів віком від 48 до 89 (в середньому $73,1 \pm 9,7$) років, медіана віку – 75 і інтерквартильний розмах – 65 і 81 років. Серед них 37 (30,8 %) обстежених були чоловіки і 83 (69,2 %) – жінки відповідно. Звертає увагу, що обстежена вибірка в гендерному відношенні мала жіночу направленість, співвідношення жінок до чоловіків склало 2,2 до 1,0 (різниця носила високу достовірність за критерієм $\chi^2=35,27$, $p<0,0001$).

Згідно вікової класифікації ВОЗ у проведені дослідження ввійшли пацієнти 3-х вікових груп: 1-а – пацієнти середнього (від 44 до 59 років) – 18 (15,0 %), 2-а - похилого (від 60 до 74 років) – 42 (35,0 %) і 3-я – старечого віку (від 75 до 89 років) – 60 (50,0 %). Спостерігається, що переважна більшість пацієнтів (85,0 %), включених до дослідження були похилого і старечого віку.

Збір крові проводився до оперативного втручання і через 3 дні після. Сироватку крові отримували шляхом її центрифугування при 1500 g протягом 15 хв при температурі 18-22°C. З метою проведення біохімічних та імуноферментних досліджень аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20°C.

Досліджувані біохімічні показники:

1. Вміст фактору росту ендотелію судин (VEGF)
2. Рівень нейронспецифічної енолази (NSE)
3. Вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF)
4. Рівень кортизолу

Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідцтво про переатестацію №049/15 від 02 березня 2015 р.).

Вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) людини в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору «Human BDNF» («RDS», США) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Вміст фактору росту ендотелію судин людини (VEGF) в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору

«Human VEGF» («Invitrogen», Канада) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Вміст нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «CanAg NSE EIA Kit» (Fujirebio Diagnostics Inc., Goteborg, Sweden) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Вміст кортизолу в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human Cortisol ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Як одну з основних оціночних шкал ПОКД використовували шкалу Mini mental State Examination (MMSE) в терміні відповідно до забору крові.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964 - 2013 рр.), ICHGCP (1996 р.), Директиви ЄС No 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України No 690 від 23.09.2009 р., No 944 від 14.12.2009 р., No 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були проінформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду про участь у ньому, і було вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали з використанням методів математичної статистики з визначенням середнього значення, середнього квадратичного відхилення, похибки середньої величини, достовірності порівнюваних величин з визначенням параметричних показників, проаналізовано також парні і часткові кореляції Пірсона (r) з інтервалом достовірності (p), який базується на абсолютних даних. Усі обчислення проводилися на персональному комп'ютері з використанням ліцензованих програм «MS Excel 7» для операційної системи «Windows» та стандартного пакету програм «STATISTICA» v. 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Оперативне втручання з приводу ендпротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією асоціюється з пригніченням васкулогенезу, що підтверджується змінами рівня VEGF в сироватці крові (рис. 1).

У обстежених пацієнтів на момент госпіталізації вміст VEGF в сироватці крові коливався у діапазоні 202-833 пг/мл (P_5 - P_{95}), показник медіани становив 469 пг/мл.

Після оперативного втручання під спінальною анестезією ресструвалось вірогідне зниження середньої величини сироваткового рівня VEGF на 33,5 %. За цих умов вміст VEGF в сироватці крові коливався у діапазоні 116-548 пг/мл (P_5 - P_{95}), а показник медіани становив 319 пг/мл.

Результати кореляційного аналізу засвідчили наявність тісних взаємозв'язків між зниженням когнітивних функцій та зменшенням активності васкулогенезу у хворих після проведеного оперативного втручання. Виявлено наявність достовірного прямого зв'язку середньої сили між балом за шкалою MMSE та сироватковим рівнем VEGF (коефіцієнт кореляції $r=0,59$, $p<0,05$).

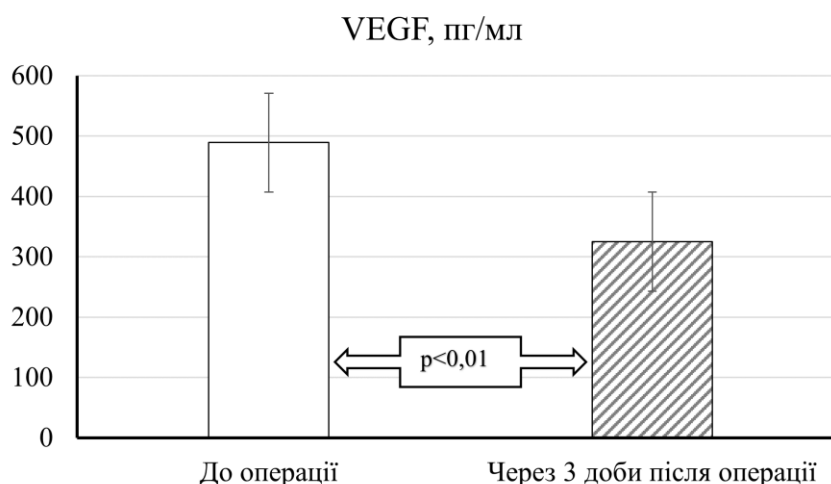


Рис. 1 Динаміка рівня VEGF в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n=36$).

Операція ендопротезування кульшового суглобу, проведена під спінальною анестезією, супроводжувалась нейродеструкцією про що доказово свідчили вірогідні зміни рівня NSE в сироватці крові (рис. 2).

У осіб на момент госпіталізації показник медіани сироваткового рівня NSE становив 0,657 (95% ДІ 0,348-1,071) нг/мл, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} перебував у межах від 0,494 нг/мл до 0,916 нг/мл.

Після проведеної операції на тлі спінальної анестезії медіана вмісту NSE в сироватці крові

дорівнювала 1,68 (95% ДІ 0,499-2,75) нг/мл, інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} перебував у діапазоні 1,16-2,23 нг/мл, а середній показник був в 2,4 рази більшим, ніж на момент госпіталізації.

Виникнення ранньої ПОКД за вказаного оперативного втручання асоціювалось з розвитком нейроцитолізу про що свідчать дані кореляційного аналізу. Показано, що рівень NSE в сироватці виявляв достовірні обернені асоціативні зв'язки з балом за шкалою MMSE (коефіцієнт кореляції $r = -0,70$, $p < 0,05$).

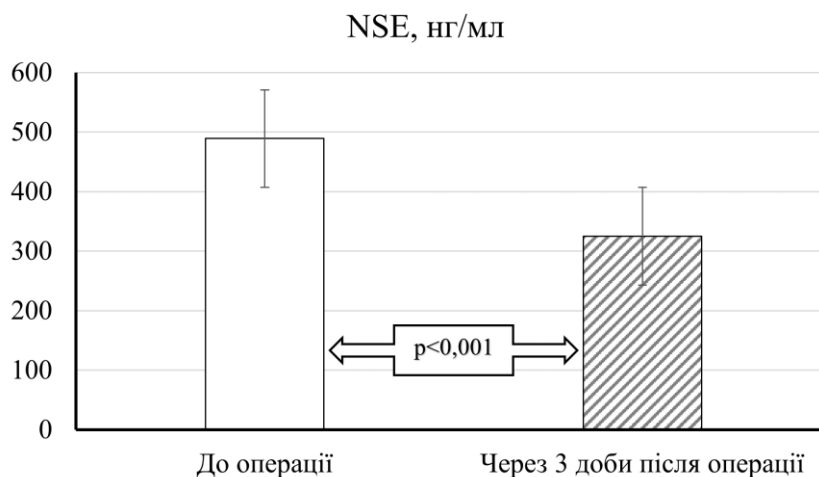


Рис. 2 Динаміка рівня NSE в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n=36$).

Проведене оперативне втручання викликало порушення процесів синаптогенезу та синаптопластичності, що доказово документується змінами сироваткового рівня BDNF (рис. 3).

На момент госпіталізації сироватковий рівень BDNF коливався від 340 пг/мл (P_5) до 1142 пг/мл (P_{95}), величина медіани становила 787 пг/мл.

Після проведеної операції відмічалось вірогідне зменшення у сироватці крові середньої величини BDNF на 32,6 % порівняно з показником до операції: сироватковий рівень BDNF коливався від 267

пг/мл (P_5) до 762 пг/мл (P_{95}), величина медіани становила 508 пг/мл.

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що розвиток ранньої когнітивної дисфункції у обстежених осіб після операції тісно пов'язаний з розладами синаптичної пластичності та синаптогенезу. Зареєстровано, що між балом за шкалою MMSE та сироватковим рівнем BDNF виникав достовірний прямий сильний зв'язок (коефіцієнт кореляції $r = 0,78$, $p < 0,05$).

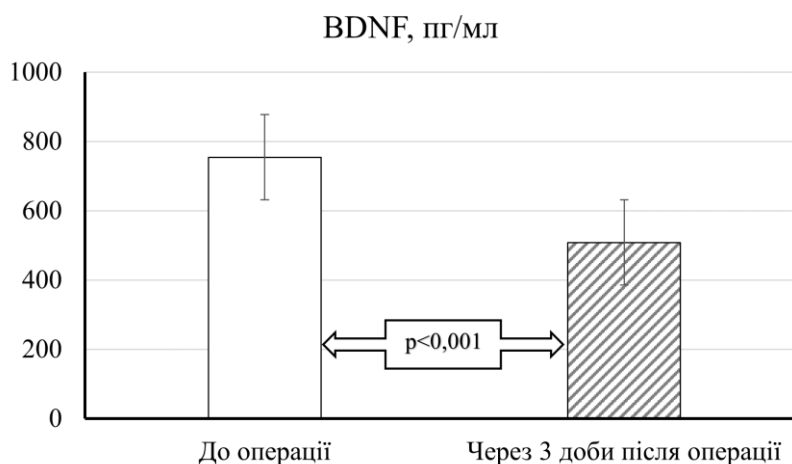


Рис. 3 Динаміка рівня BDNF в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n=36$).

За умов ендопротезування кульшового суглобу відмічалась гіперактивація стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що супроводжувалось гіперсекрецією кортизолу та розвитком кортизолемії (рис. 4).

З'ясувалось, що у обстежених осіб до проведення операції величина медіани сироваткового вмісту кортизолу становила 348 (95% ДІ 174-579) нмоль/л, а інтерквартильний розмах (P_{25} - P_{75}) знаходився у діапазоні величин від 248 нмоль/л до 444 нмоль/л.

Через 3 доби після проведеної операції з приводу ендопротезування кульшового суглобу реєструвалось статистично достовірне зростання середньої величини рівня кортизолу в сироватці крові на 39,1 % відносно показника до операції. За цих умов величина медіани сироваткового вмісту кортизолу становила 457 (95% ДІ 182-797) нмоль/л, а інтерквартильний розмах (P_{25} - P_{75}) відповідав діапазону 348-690 нмоль/л.

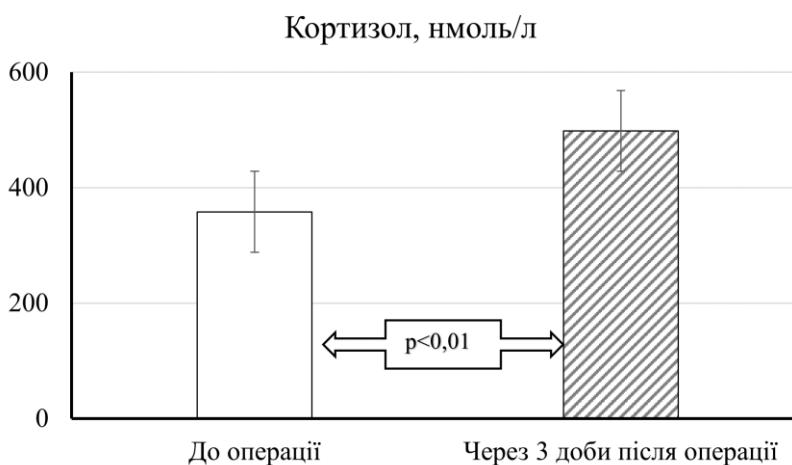


Рис. 4 Динаміка рівня кортизолу в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n=36$).

Кореляційний аналіз надав докази залученості гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи до розвитку ранньої ПОКД. Виявлено, що між балом за шкалою MMSE та сироватковим рівнем кортизолу виникав достовірний обернений зв'язок середньої сили (коефіцієнт кореляції $r = -0,61$, $p < 0,05$).

В прогнозуванні розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією залишається невирішеним питання щодо ролі кожного окремого патохімічного порушення у розвитку ПОКД, а також невідомим є найбільш неблагоприємна комбінація біохімічних факторів у виникненні когнітивних порушень. З метою вирішення цих питань нами було

проведено лінійний множинний регресійний аналіз. В якості залежної змінної був обраний бал за шкалою MMSE, а до незалежних змінних (регресорів) віднесли сироваткові рівні VEGF, NSE, BDNF та кортизолу. Регресійний аналіз проводили методом покрокового включення регресорів.

Статистична характеристика створеної моделі наведена у табл. 1. Відповідно до даних регресійної статистики створена модель дозволяє описати 82,4 % дисперсії залежної змінної, що засвідчує її адекватність.

Статистична характеристика предикторів розвитку ПОКД, які увійшли до створеної математичної моделі, наведена у табл. 2.

Таблиця 1

Описова статистика математичної моделі прогнозування післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією

Регресійна статистика	
Множинний R	0,908
Множинний R ²	0,824
Скоригований R ²	0,816
Стандартна похибка	0,321
Біохімічні предиктори: VEGF, NSE, BDNF, Кортизол	

Таблиця 2

Характеристика предикторів розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією

Показники	B	B	T	P
VEGF, пг/мл	0,270	0,058	3,35	<0,01
NSE, нг/мл	-0,185	-0,037	-2,35	<0,05
BDNF, пг/мл	0,368	0,046	4,38	<0,001
Кортизол, нмоль/л	-0,169	-0,023	-2,23	<0,05

Нестандартизовані коефіцієнти регресії (B) є значимими та достовірними ($p < 0,05$), що свідчать про правильність та цінність створеної моделі. Порівняння показників стандартизованих коефіцієнтів (β) засвідчує різних внесок біохімічних предикторів у розвиток ПОКД. Так, найбільш значимими метаболічними предикторами виникнення ранніх когнітивних порушень в післяопераційний період є сироваткові рівні BDNF та VEGF, а менш значимими – вміст у сироватці крові NSE та кортизолу.

Висновки. Через 3 доби після операції ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією активується стрес-реалізуюча гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система (рівень кортизолу в крові на 39,1 % перевищує показник до операції, $p < 0,01$), розвивається нейроцитоліз (вміст NSE зростає у 2,4 рази, $p < 0,001$), пригнічується ангиогенез (вміст VEGF зменшується на 33,5 %, $p < 0,01$), синаптогенез та синаптопластичність (вміст BDNF зменшується на 32,6 %, $p < 0,001$), що тісно асоціюється з розвитком ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції (коефіцієнт кореляції $|r| = 0,39-0,78$, $p < 0,05$).

Проведений регресійний аналіз дозволив встановити, що найбільш значимими біохімічними предикторами розвитку ранньої ПОКД на тлі ендопротезування кульшового суглобу є зменшення сироваткових рівнів BDNF та VEGF (стандартизовані коефіцієнти β становлять відповідно 0,368 та 0,270), тоді як зростання вмісту NSE та кортизолу у сироватці крові має менше значення у виникненні даного післяопераційного ускладнення (стандартизовані коефіцієнти β становлять відповідно -0,185 та -0,169).

References:

- Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. *Clin Interv Aging*. 2018 Nov 8; 13:2267-2273. doi: 10.2147/CIA.S133896
- Czyż-Szypenbejl K, Mędrzycka-Dąbrowska W, Kwiecień-Jaguś K, Lewandowska K. The Occurrence of Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) - Systematic Review. *Psychiatr Pol*. 2019 Feb 28; 53(1):145-160. doi: 10.12740/PP/90648
- Dubivska SS. Formuvannia napriamkiv korektsii pisliaoperatsiinoi kohnityvnoi dysfunksii. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2017; 4 (1)(139):146-150.
- Tsyhan NV, Odynak MM, Khubulava NN. Posleoperatsyonnaia mozghovaia dysfunksyia. *Zhurnal nevrolohyi y psykhyyatryi ym. S.S. Korsakova*. 2017 Jan; 117(4):34-39. doi: 10.17116/jnevro20171174134-39
- Gong GL, Liu B, Wu JX, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction Induced by Different Surgical Methods and Its Risk Factors. *Am Surg*. 2018 Sep 1; 84(9):1531-1537.
- Sellers D, Srinivas C, Djaiani G. Post-operative cognitive dysfunction after total knee arthroplasty: It ain't what you do, it's the way that you do it. *J Clin Anesth*. 2017 Aug; 40:76-77. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.04.001
- Feinkohl I, Winterer G, Spies C.D, Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Feb 17; 114(7):110-117. doi: 10.3238/arztebl.2017.0110
- Farley KX, Anastasio AT, Premkumar A, et al. The Influence of Modifiable, Postoperative Patient Variables on the Length of Stay After Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2019 May; 34(5):901-906. doi: 10.1016/j.arth.2018.12.041
- Locci A, Pinna G. Neurosteroid biosynthesis down-regulation and changes in GABAA receptor subunit composition: a biomarker axis in stress-induced cognitive and emotional impairment. *Br J Pharmacol*. 2017 Oct; 174(19):3226-3241. doi: 10.1111/bph.13843
- Sun S, Sun D, Yang L, et al. Dose-dependent effects of intravenous methoxamine infusion during hip-joint replacement surgery on postoperative cognitive dysfunction and blood TNF- α level in elderly patients: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2017 Jun 9; 17(1):75. doi: 10.1186/s12871-017-0367-6
- Zheng B, Lai R, Li J, Zuo Z. Critical role of P2X7 receptors in the neuroinflammation and cognitive dysfunction after surgery. *Brain Behav Immun*. 2017 Mar; 61:365-374. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.005
- Pereira S, Cavaco S, Fernandes J, et al. Long-term psychological outcome after discharge from intensive

- care. Rev Bras Ter Intensiva. 2018 Mar; 30(1):28-34. doi: 10.5935/0103-507x.20180008
13. Alam A, Hana Z, Jin Z, et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. EBioMedicine. 2018 Nov; 37:547-556. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.10.021

UDC 616-089.5-031.83:616.728.2-089.843-77:616.89-008.46-037

THE ROLE OF STRESS, NEUROCYTOLYSIS, DISORDERS OF ANGIOGENESIS AND SYNAPTOGENESIS IN THE DEVELOPMENT OF EARLY POKD IN PATIENTS WHO UNDERWENT HIP ARTHROPLASTY UNDER SPINAL ANESTHESIA

M.V. Svirhun, A.I. Semenenko

National Pirogov Memorial Medical University, department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine Vinnytsya, Ukraine.

ORCID: 0009-0009-7697-5991,
e-mail: marishka.mbox@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2183-486X,
e-mail: semenenko05@gmail.com

Abstract. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is an important medical and social problem, because it is characterized by a high prevalence, especially among the elderly, and significantly worsens the quality of life of patients. Today, it is known that the activation of neuroinflammation, neurocytolysis, and the development of oxidative stress are among the biochemical factors that cause POCD. At the same time, the role of these factors in the occurrence of early POCD in patients after hip arthroplasty under spinal anesthesia has not been fully investigated. Along with this, there is insufficient data on the role of other factors, namely disorders of vasculogenesis, neurosynaptoplasticity and synaptogenesis, stress in the formation of early POKD under these conditions.

The analysis of published scientific studies demonstrates a multifactorial etiology and, accordingly, a complex, not definitively defined, pathogenesis of cognitive disorders after orthopedic surgical interventions. It is not known under what conditions one or another cascade of pathological changes begins to prevail, the predictors of POKD continue to remain the subject of heated scientific debates, and the results of preclinical and clinical studies are often contradictory. Further study of the pathophysiological mechanisms of the formation and course of POCD in patients, in particular after hip arthroplasty, as one of the

most vulnerable cohorts of patients, is an extremely urgent problem of modern anesthesiology.

Development of a method for predicting POCD, using, for example, linear regression equations (with the determination of coefficients of determination for critical values of individual criteria and their combinations, which will characterize the a priori informativeness of the prediction) in patients who are preparing for joint endoprosthesis, other orthopedic operations, also taking into account such initial parameters such as age, gender, use of general anesthesia in the anamnesis, levels of biomarkers, could really make a significant breakthrough, not only in the comprehensive understanding of such a multimodal pathology as POKD, but also significantly affect the improvement of anesthetic support for complex orthopedic operations.

The aim of the study. Study of the role of oxidative disorders, neurocytolysis, synaptoplasticity disorders, vasculogenesis and stress in the development of early POKD in patients after hip arthroplasty under spinal anesthesia.

Materials and methods. The number of patients who were included in the study - 85 patients. All patients were treated in the trauma department of the "Vinnytsia City Clinical Hospital of Emergency Medical Care" and operated on for a hip fracture - hip joint replacement.

Blood was taken before surgery and 3 days after. Blood serum was obtained by centrifugation at 1500 g for 15 minutes at a temperature of 18-22°C. For the purpose of conducting biochemical and immunoenzymatic studies, serum aliquots were collected in Eppendorf microtubes and stored at -20°C.

The Mini Mental State Examination (MMSE) scale was used as one of the main evaluation scales of POCD.

Statistical processing was carried out using Stat-Plus programs, according to parametric and non-parametric criteria, differences were considered significant at $p < 0.05$.

Conclusions. The conducted correlational analysis provided evidence of the involvement of neurocytolysis, disorders of angiogenesis, synaptogenesis and synaptoplasticity, as well as dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in the development of early cognitive dysfunction in people after hip arthroplasty under spinal anesthesia.

Keywords: stress, neurocytolysis, angiogenesis and synaptogenesis disorders, POKD, hip joint replacement, spinal anesthesia, MMSE, VEGF, NSE, BDNF, cortisol.

Стаття надійшла в редакцію 09.11.2023 р.
Стаття прийнята до друку 28.11.2023 р.