



ISSN 2411-166X (Online)
ISSN 2312-5675 (Print)
УДК 616.8

PNMP Journal



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

**ПСИХІАТРІЯ, НЕВРОЛОГІЯ
ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ**

No. 3 (29)
Том 12 (2025)
Volume 12 (2025)

**PSYCHIATRY, NEUROLOGY
AND MEDICAL PSYCHOLOGY**



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XII
3(29) | 2025

ISSN 2312-5675 (Print)
ISSN 2411-166X (Online)

УДК 616.8

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено до друку
Вченою радою
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки
України
(протокол №14 від 26.05.2025 р.)

Ідентифікатор медіа
у Реєстрі суб'єктів
у сфері медіа: R30-04462
(Рішення № 1538 від 09.05.2024 р.
Національної ради України
з питань телебачення
і радіомовлення.
Протокол № 15)

Свідоцтво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

Адреса редакції:
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, 61022, Україна
тел./факс: +38 (057) 702-04-55
e-mail:
ukrmedsci@gmail.com

Науково-практичне видання

ПСИХІАТРІЯ, НЕВРОЛОГІЯ ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

<https://ukrmedsci.com/index.php/pnmp>

Засновник і видавець: Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Засновано 2014 року
Періодичність виходу – 6 разів на рік



МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ

Входить до Переліку наукових друкованих
фахових видань України (категорія «Б»),
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
в галузях знань «22 – Охорона здоров'я» (Додаток 1 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 р. № 409)
та «05 – Соціальні та поведінкові науки» (Додаток 2 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 14.05.2020 р. № 627)
за спеціальностями: «222 – Медицина», «053 – Психологія»
та «225 – Медична психологія»



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи
International Committee of Medical Journal Editors

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition
**PSYCHIATRY, NEUROLOGY
AND MEDICAL PSYCHOLOGY**

<https://ukrmedsci.com/index.php/pnmp>

Founder and publisher: V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
Established in 2014
Published 6 times a year



Listed in the scientific printed
professional editions of Ukraine (category B),
which can publish these results in «22 – Healthcare» field
(Annex 1 to Order No 409
of Ministry of Education and Science of Ukraine, 17/03/2020)
and «05 – Social and behavioral sciences»
(Annex 2 to Order No 627
of Ministry of Education and Science of Ukraine, 14/05/2020)
on the specialties: «222 – Medicine»,
«053 – Psychology» and «225 – Medical Psychology»



With a focus of the editorial board on the standards and guidelines of
International Committee of Medical Journal Editors

The content is available under license from Creative Commons "Attribution" 4.0



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

VOLUME XII
3 (29) | 2025

ISSN 2312-5675 (Print)
ISSN 2411-166X (Online)

UDC 616.8

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved for publication
by the decision
of the Academic Council
of V.N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry of Education
and Science of Ukraine
(record No 14 of 26/05/2025)

Media identifier
in the Register of the field
of Media Entities: R30-04462
(Decision № 1538 dated 9/05/2024
of the National Council
of Television and
Radio Broadcasting of Ukraine,
Protocol № 15)

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register of Publishers,
Manufacturers and Distributors
of Printed Products
ΔK № 3367, 13/01/2009

Editorial office address:
4 Svobody Sq.,
Kharkiv, 61022, Ukraine
ph/fax: +38 (057) 702-04-55
e-mail:
ukrmedsci@gmail.com

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Бондаренко Я.Д., Каук О.І.**
Латентна кортикальна нейродегенерація при помірному вживанні алкоголю: синдром прихованої нейротоксичності як новий підтип хронічної алкоголь-індукованої енцефалопатії без клінічної залежності
- Жусупова А.Т., Кадирова Б.Б., Солодовнікова Ю.О., Кулов Б.Б.**
Індикатори імунного статусу у пацієнтів з розсіяним склерозом серед різних етнічних груп Киргизької Республіки
- Смашна О.Є.**
Особливості когнітивного функціонування ветеранів з посттравматичним стресовим розладом та легкою черепно-мозковою травмою

- 281 Bondarenko Ya.D., Kauk O.I.**
Latent Cortical Neurodegeneration in Moderate Alcohol Use: Silent Neurotoxicity Syndrome as a New Subtype of Chronic Alcohol-Induced Encephalopathy Without Clinical Dependence
- 304 Jusupova A.T., Kadyrova B.B., Solodovnikova Yu.O., Kulov B.B.**
Immune status indicators in patients with multiple sclerosis in different ethnic groups in the Kyrgyz Republic
- 312 Smashna O.Ye.**
Cognitive functioning in veterans with posttraumatic stress disorder and mild traumatic brain injury

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- Шульга О.Д., Скрипка М.П., Клішчук Д.О., Люпа Т.В.**
Діагностичні пастки при розсіяному склерозі: як уникнути помилок
- Каук О.І., Бондаренко Я.Д., Кулик Д.Є.**
Прогностичне значення запальних біомаркерів (CRP, IL-6, прокальцитонін) у пацієнтів з ішемічним інсультом в умовах інтенсивної терапії
- Шульга О.Д., Грицько М.І., Романюк А.С., Жешко О.М., Крупенко О.І.**
Роль менопаузи у когнітивних порушеннях та хворобі Альцгеймера
- Мищенко Т.С., Мищенко В.М., Здесенко І.В.**
Війна та її вплив на нервову систему людини: психоневрологічні аспекти
- Клименко І.С.**
Вплив патологічного та непатологічного фантазування на адаптацію підлітків з розумовою відсталістю та шизотиповим розладом

- LITERATURE REVIEW**
- 329 Shulga O.D., Skrypka M.P., Klishchuk D.O., Liupa T.V.**
Diagnostic pitfalls in multiple sclerosis: how to avoid mistakes
- 344 Kauk O.I., Bondarenko Ya.D., Kulyk D.Ye.**
Prognostic significance of inflammatory biomarkers (CRP, IL-6, procalcitonin) in patients with ischemic stroke in intensive care settings
- 357 Shulga O.D., Hrytsko M.I., Romaniuk A.S., Zheshko O.M., Krupenko O.I.**
The role of menopause in cognitive disorders and Alzheimer's disease
- 272 Mishchenko T.S., Mishchenko V.M., Zdesenko I.V.**
War and its impact on the human nervous system: psychoneurological aspects
- 383 Klymenko I.S.**
The impact of pathological and non-pathological fantasizing on the adaptation of adolescents with intellectual disability and schizotypal disorder

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

- Черненко І.І.**
Лінійна склеродермія з синдромом Паррі–Ромберга. Клінічний випадок

- A CASE FROM PRACTICE**
- 394 Chernenko I.I.**
Linear scleroderma with Parry–Romberg syndrome. A clinical case

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- Клименко І.С., Пахар Н.О., Писаренко Т.В., Лазос Г.П., Бондарчук А.Г.**
Розробка, впровадження та емпірична оцінка ефективності навчальної програми з військової, клінічної та загальної психології

CONTINUING MEDICAL EDUCATION AND HEALTH CARE ORGANIZATION

- 405 Klymenko I.S., Pakhar N.O., Pysarenko T.V., Lazos G.P., Bondarchuk A.H.**
Design, implementation, and empirical assessment of an interdisciplinary training program in military, clinical, and general psychology

DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2025-29-01>
УДК: 616.8-008.9:613.81-057.875:616.89-008.454



Латентна кортикальна нейродегенерація при помірному вживанні алкоголю: синдром прихованої нейротоксичності як новий підтип хронічної алкоголь-індукованої енцефалопатії без клінічної залежності

Бондаренко Я.Д., <https://orcid.org/0009-0003-4984-5813>, e-mail: ydbondarenko.3m21@knmu.edu.ua
Каук О.І., <https://orcid.org/0000-0002-5645-7603>, e-mail: oi.kauk@knmu.edu.ua

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Latent Cortical Neurodegeneration in Moderate Alcohol Use: Silent Neurotoxicity Syndrome as a New Subtype of Chronic Alcohol-Induced Encephalopathy Without Clinical Dependence

Bondarenko Ya.D., <https://orcid.org/0009-0003-4984-5813>, e-mail: ydbondarenko.3m21@knmu.edu.ua
Kauk O.I., <https://orcid.org/0000-0002-5645-7603>, e-mail: oi.kauk@knmu.edu.ua

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

синдром прихованої нейротоксичності, помірне вживання алкоголю, латентна кортикальна нейродегенерація, алкогольна енцефалопатія, нейрозапалення, синаптична пластичність, нейрогліокапілярна дисфункція, когнітивні порушення, емоційна дисрегуляція, BDNF, нейропсихологічний скринінг, субклінічні симптоми.

Для кореспонденції:

Бондаренко Ярослав Дмитрович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail:
ydbondarenko.3m21@knmu.edu.ua

© Бондаренко Я.Д., Каук О.І., 2025

РЕЗЮМЕ

Вступ. Протягом тривалого часу клінічна нейронаука фокусувалась переважно на тяжких формах алкогольної енцефалопатії, які супроводжуються вираженою залежністю та макроскопічними змінами мозку. Проте останні міждисциплінарні дослідження демонструють, що навіть регулярне помірне вживання алкоголю, не супроводжуване ознаками залежності, здатне ініціювати хронічні морфофункціональні зміни в кортикальних структурах мозку. Це дозволяє ідентифікувати новий фенотип – синдром прихованої нейротоксичності (СПН), що характеризується субклінічними нейропсихологічними зрушеннями, нейрозапаленням, порушенням нейропластичності та дисфункцією нейрогліокапілярної взаємодії.

Мета роботи – вивчення клініко-функціональних, нейропсихологічних та макроморфологічних проявів латентної кортикальної нейродегенерації в соціально адаптованих пацієнтів з регулярним помірним споживанням алкоголю без діагнозу алкогольної залежності, а також об'рунтування СПН як окремого підтипу хронічної алкоголь-індукованої енцефалопатії.

Матеріали та методи. Було проведено якісне міждисциплінарне дослідження з використанням глибинних напівструктурованих інтерв'ю (n=24, з яких 20 відповідали критеріям включення), нейропсихологічних скринінгів (MMSE), а також систематичного огляду наукових джерел у базах PubMed, Scopus, Web of Science за ключовими запитами. Особлива увага приділялась феномену компенсаторного вживання алкоголю, наявності субклінічних скарг та формуванню алкогольномодульованої поведінки.

Результати. У 40% пацієнтів виявлено ознаки когнітивних змін (зниження виконавчих функцій, концентрації, уваги), у 30% – емоційно-мотиваційні порушення, а у 25% – просторово-візуальні дефіцити. Було описано нейропатологічні механізми СПН: зниження рівня BDNF, пригнічення синаптичної пластичності, активація мікроглії, дисфункція гліокапілярного бар'єра, мікроатрофія в префронтальній корі та гіпокампі. Запропоновано поетапну модель розвитку СПН (продромальна, латентна, субклінічна, поглиблена латентність). За результатами трансдисциплінарного аналізу підтверджено, що навіть малодозове регулярне вживання алкоголю може викликати стійкі нейроморфологічні зміни за відсутності клінічної залежності.

Висновки. Синдром прихованої нейротоксичності є новим підтипом алкоголь-індукованої енцефалопатії, який характеризується прихованим, але прогресуючим ураженням нейронально-гліальних структур. Він не піддається виявленню стандартними діагностичними інструментами, однак становить серйозну загрозу

когнітивному резерву та емоційній регуляції особистості. Впровадження СПН у клінічну практику потребує оновлення підходів до оцінки «безпечного» вживання алкоголю, включення скринінгів нейропластичності, а також розробки профілактичних стратегій на ранніх доклінічних етапах.

Для цитування:

Бондаренко Я.Д., Каук О.І. Латентна кортикальна нейродегенерація при помірному вживанні алкоголю: синдром прихованої нейротоксичності як новий підтип хронічної алкоголь-індукованої енцефалопатії без клінічної залежності. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2025. Т. 12, № 3 (29). С. 281–303. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2025-29-01>

Key words:

Silent Neurotoxicity Syndrome, moderate alcohol consumption, latent cortical neurodegeneration, alcohol-induced encephalopathy, neuroinflammation, synaptic plasticity, neuro-glio-capillary dysfunction, cognitive impairment, emotional dysregulation, BDNF, neuropsychological screening, subclinical symptoms.

For correspondence:

Bondarenko Yaroslav Dmytrovych
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail:
ydbondarenko.3m21@knmu.edu.ua

© Bondarenko Ya.D., Kauk O.I., 2025

ABSTRACT

Background. For a long time, clinical neuroscience has primarily focused on severe forms of alcohol-related encephalopathy, which are typically associated with pronounced dependency and macroscopic brain changes. However, recent interdisciplinary studies demonstrate that even regular moderate alcohol consumption without signs of dependence can initiate chronic morphofunctional changes in cortical brain structures. This has led to the identification of a new phenotype: Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS), characterized by subclinical neuropsychological shifts, neuroinflammation, impaired neuroplasticity, and dysfunction in neuro-glio-capillary interaction.

Purpose – of this study is to examine the clinical-functional, neuropsychological, and macromorphophysiological manifestations of latent cortical neurodegeneration in socially adapted patients with regular moderate alcohol consumption and no diagnosis of alcohol dependence, as well as to substantiate SNS as a distinct subtype of chronic alcohol-induced encephalopathy.

Materials and Methods. A qualitative interdisciplinary study was conducted using in-depth semi-structured interviews (n=24, of which 20 met inclusion criteria), neuropsychological screenings (MMSE), and a systematic literature review across PubMed, Scopus, and Web of Science databases using relevant keywords. Special attention was paid to the phenomenon of compensatory alcohol use, the presence of subclinical complaints, and the formation of alcohol-modulated behavior.

Results. Cognitive changes (such as reduced executive functioning, concentration, and attention) were found in 40% of participants, emotional-motivational disturbances in 30%, and visuospatial deficits in 25%. Neurophysiological mechanisms of SNS were described, including decreased BDNF levels, inhibition of synaptic plasticity, microglial activation, glio-capillary barrier dysfunction, and microatrophy in the prefrontal cortex and hippocampus. A staged model of SNS development was proposed: prodromal, latent, subclinical, and advanced latent stages. Transdisciplinary analysis confirmed that even low-dose regular alcohol consumption can lead to persistent neuromorphological changes in the absence of clinical dependence.

Conclusions. Silent Neurotoxicity Syndrome is a newly identified subtype of alcohol-induced encephalopathy, marked by hidden but progressive damage to neuronal-glial structures. It evades detection by standard diagnostic tools yet poses a significant threat to cognitive reserve and emotional regulation. The clinical implementation of SNS requires an update in the assessment of «safe» alcohol consumption, the inclusion of neuroplasticity screenings, and the development of early preventive strategies at preclinical stages.

For citation:

Bondarenko YaD, Kauk OI. Latent Cortical Neurodegeneration in Moderate Alcohol Use: Silent Neurotoxicity Syndrome as a New Subtype of Chronic Alcohol-Induced Encephalopathy Without Clinical Dependence. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2025;12(3(29)):281–303. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2025-29-01>

ВСТУП

У клінічній нейронауці традиційно основна увага зосереджувалася на тяжких формах алкогольної енцефалопатії, що виникають у контексті хронічної залежності, виражених когнітивних розладів та макроскопічної атрофії мозку [1]. Однак зростає обсяг міждисциплінарних досліджень, які свідчать, що навіть регулярне помірне вживання етанолу може викликати поступові, але стійкі морфофункціональні зміни в кортикальних структурах мозку, не супроводжуючись клінічною картиною залежності [2]. Сучасні методи

INTRODUCTION

In clinical neuroscience, the main focus has traditionally been on severe forms of alcoholic encephalopathy that arise in the context of chronic dependence, pronounced cognitive disorders, and macroscopic brain atrophy [1]. However, a growing body of interdisciplinary research indicates that even regular moderate ethanol consumption can cause gradual but persistent morphofunctional changes in the cortical structures of the brain, without being accompanied by a clinical picture of dependence [2]. Modern methods of functional neuro-

функціональної нейровізуалізації (fMRI, PET) виявляють зниження метаболічної активності в ділянках префронтальної кори, поясної звивини, інсули та гіпокампа в осіб без діагнозу алкоголізму, які споживають алкоголь на регулярній основі у соціально прийнятних дозах (наприклад, 1–2 порції на день або кілька разів на тиждень) [3]. Це дозволяє сформулювати уявлення про синдром прихованої нейротоксичності (СПН) як окремих підтипів хронічної алкоголь-індукованої енцефалопатії, що має низку специфічних нейробиологічних, морфофункціональних та поведінкових ознак.

СПН характеризується хронічним низькорівневим нейрозапаленням, активацією мікроглії, надмірною глутаматергічною стимуляцією, зниженням експресії нейротрофічного фактора мозку (BDNF) та прогресуючою деструкцією синаптичних контактів у зонах, відповідальних за емоційний контроль, мотивацію та інтроспекцію [3–5]. Дофамінергічна система вентральної сегментальної ділянки втрачає гнучкість, що сприяє формуванню ритуального патерну вживання алкоголю як засобу відновлення гомеостазу, зниження стресу або соціального прийняття [6]. Цей стан не супроводжується класичною абстиненцією чи залежністю, але поступово змінює поведінкову архітектуру особистості. У клініко-поведінковому аспекті спостерігається деформація емоційної регуляції: знижується здатність до автономного подолання стресу, а алкоголь поступово стає основним інструментом зниження емоційного напруження. Особистість інкорпорує вживання алкоголю у власну самоідентичність, не як патологію, а як елемент повсякденності – наприклад, келих вина після роботи або пиво до вечері або тільки тому що прохолодно [7, 8]. Формується прихований хронотип – алкогольно-модульована поведінкова структура, що залежить від наявності алкогольного тригера для реалізації емоційної розрядки [7–9]. Цей патерн супроводжується нейробіохімічними змінами в системах серотоніну, ГАМК та дофаміну, які не досягають рівня клінічної вираженості, але знижують мотиваційну автономність та емоційну стабільність [10, 11].

Особливу увагу варто приділити нейрогліокапілярній взаємодії як ключовому механізму латентного алкоголь-індукованого нейродегенеративного процесу. Нейрогліокапілярна одиниця – функціональний комплекс, що об'єднує нейрони, гліальні клітини (особливо астроцити й мікроглію) та ендотеліальні клітини судин мозку – виявляється вразливою до хронічного впливу етанолу навіть у низьких дозах [12]. Регулярне вживання алкоголю сприяє мікропошкодженню ендотелію капілярів, порушенню гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), активації астроцитарної реактивності та гліотоксичного оксидативного стресу [13]. Це, у свою чергу, порушує нейросудинну регуляцію, знижує доставку кисню і метаболітів до кіркових нейронів та спричиняє енергодефіцитні стани, які запускають каскад латентної нейродегенерації [14, 15].

Наукова цінність вивчення СПН полягає у виявленні ранніх нейропсихологічних та нейробіохімічних маркерів субклінічного ураження ще до появи виражених когнітивних або афективних розладів. Особливо це актуально у пацієнтів з нормальними результатами MMSE, MoCA чи базових психометричних тестів, але з наявністю таких симптомів як емоційна гіполабільність, зниження мотиваційної ініціативності, ритуалізоване вживання алкоголю,

imaging (fMRI, PET) reveal reduced metabolic activity in the prefrontal cortex, cingulate gyrus, insula, and hippocampus in individuals without a diagnosis of alcoholism who consume alcohol regularly in socially acceptable amounts (e.g., 1–2 servings per day or several times per week) [3]. This allows for the conceptualization of Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS) as a distinct subtype of chronic alcohol-induced encephalopathy, which has a range of specific neurobiological, morpho-functional, and behavioral features.

SNS is characterized by chronic low-level neuroinflammation, microglial activation, excessive glutamatergic stimulation, reduced expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and progressive destruction of synaptic contacts in areas responsible for emotional control, motivation, and introspection [3–5]. The dopaminergic system of the ventral tegmental area loses its flexibility, which contributes to the formation of a ritualized pattern of alcohol consumption as a means of restoring homeostasis, reducing stress, or achieving social acceptance [6]. This condition is not accompanied by classical withdrawal or dependence but gradually alters the behavioral architecture of the personality. In clinical-behavioral terms, deformation of emotional regulation is observed: the ability to autonomously cope with stress decreases, and alcohol gradually becomes the main tool for relieving emotional tension [7]. The individual incorporates alcohol use into their self-identity not as a pathology but as a part of everyday life – for example, a glass of wine after work or beer with dinner or just because it's chilly [7, 8]. A hidden chronotype is formed – an alcohol-modulated behavioral structure dependent on the presence of an alcohol trigger to achieve emotional discharge [7–9]. This pattern is accompanied by neurobiochemical changes in the serotonin, GABA, and dopamine systems, which do not reach clinical significance but reduce motivational autonomy and emotional stability [10, 11].

Special attention should be given to the neuro-glio-capillary interaction as a key mechanism of the latent alcohol-induced neurodegenerative process. The neuro-glio-capillary unit – a functional complex combining neurons, glial cells (especially astrocytes and microglia), and endothelial cells of brain vessels – is found to be vulnerable to chronic ethanol exposure even in low doses [12]. Regular alcohol consumption contributes to microdamage of capillary endothelium, disruption of the blood-brain barrier, activation of astrocytic reactivity, and gliotoxic oxidative stress [13]. This, in turn, disrupts neurovascular regulation, reduces the delivery of oxygen and metabolites to cortical neurons, and causes energy-deficient states that trigger a cascade of latent neurodegeneration [14, 15].

The scientific value of studying SNS lies in the identification of early neuropsychological and neurobiochemical markers of subclinical damage before the appearance of pronounced cognitive or affective disorders. This is especially relevant in patients with normal MMSE, MoCA, or basic psychometric test results but who exhibit symptoms such as emotional hypolability, reduced motivational initiative, ritualized alcohol consumption, sleep disturbances, or an increased need for «relaxation» at the end of the day. Current clinical protocols do not include methods for detecting such changes, which makes timely application of neuroprotective and preventive strategies impossible [16, 17].

порушення сну або зростання потреби у «розслабленні» наприкінці дня. Сучасні клінічні протоколи не включають методів для виявлення таких змін, що унеможлиблює своєчасне застосування нейропротекторних і превентивних стратегій [16, 17].

З соціально-медичної точки зору особливу загрозу становить те, що СПН формується у працездатного населення середнього віку зі збереженням інтелектом, адаптивністю та часто високим соціальним статусом [18]. Це значно ускладнює виявлення патології як для самої особи, так і для клініцистів. Поширення СПН може мати значні довгострокові наслідки: підвищення ризику розвитку депресивних та тривожних розладів, зниження стресостійкості, поступове ерозивання автономної особистісної мотивації, погіршення нейропластичності кори головного мозку та виснаження когнітивного резерву [1–20].

Мета роботи – вивчити клініко-функціональні, нейропсихологічні та макроморфологічні прояви латентної кортикальної нейродегенерації у пацієнтів із регулярним помірним вживанням алкоголю без ознак клінічної залежності; дослідити взаємозв'язок змін у нейропластичності, емоційно-мотиваційній сфері та нейрогліокапілярній взаємодії; обґрунтувати синдром прихованої нейротоксичності як новий підтип алкоголь-індукованої енцефалопатії на основі даних опитування та клінічного аналізу наукової літератури.

From a socio-medical perspective, the particular danger is that SNS develops in the working-age population with preserved intellect, adaptability, and often high social status [18]. This significantly complicates the detection of pathology both for the individual and for clinicians. The spread of SNS may have significant long-term consequences: increased risk of developing depressive and anxiety disorders, reduced stress resilience, gradual erosion of autonomous personal motivation, impaired cortical neuroplasticity, and depletion of cognitive reserve [1–20].

Purpose – to study the clinical-functional, neuropsychological, and macromorphophysiological manifestations of latent cortical neurodegeneration in patients with regular moderate alcohol consumption without signs of clinical dependence; to investigate the relationship between changes in neuroplasticity, the emotional-motivational sphere, and neuro-glio-capillary interaction; and to substantiate Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS) as a new subtype of alcohol-induced encephalopathy based on survey data and clinical analysis of scientific literature.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження феномену СПН – латентного нейротоксичного стану, асоційованого з помірним, соціально прийнятним вживанням алкоголю без клінічних ознак залежності, здійснювалося у форматі якісного міждисциплінарного аналізу з акцентом на когнітивно-поведінкові патерни та нейропсихологічні маркери субклінічної нейродегенерації. Центральною гіпотезою стало припущення про існування прихованого підтипу алкоголь-індукованої енцефалопатії, який не супроводжується класичною адиктивною симптоматикою, але характеризується стійкими змінами у функціонуванні кортикальних структур мозку, зокрема префронтальної кори, інсули, гіпокампа та поясної звинини.

У межах емпіричної частини було проведено 24 напівструктурованих глибинних інтерв'ю з пацієнтами терапевтичного відділення однієї з клінік у Німеччині. В ході дослідження було визначено, що 4 респонденти не відповідають умовам включення і були надалі виключені з дослідження. Остаточну вибірку сформували 20 пацієнтів віком від 28 до 68 років. Усі учасники були соціально адаптованими, мали стабільний рівень функціонування в особистісній та професійній сферах та не мали встановленого діагнозу алкогольної залежності відповідно до критеріїв ICD-10. Інтерв'ю проводилися індивідуально, у нейтральному середовищі, з дотриманням етичних принципів добровільності, анонімності та психологічної безпеки. Згода на участь надавалася усно. Під час інтерв'ю увага зосереджувалася не лише на частоті та дозуванні вживання алкоголю, а й на його суб'єктивному значенні для респондента, особливостях інтеграції алкоголю у повсякденне життя, механізмах психологічної компенсації, а також наявності симптомів, які можуть вказувати на нейропсихо-

The study of the phenomenon of Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS) – a latent neurotoxic condition associated with moderate, socially acceptable alcohol consumption without clinical signs of dependence – was conducted in the format of a qualitative interdisciplinary analysis focusing on cognitive-behavioral patterns and neuropsychological markers of subclinical neurodegeneration. The central hypothesis was the assumption of the existence of a hidden subtype of alcohol-induced encephalopathy, which is not accompanied by classical addictive symptoms but is characterized by persistent changes in the functioning of cortical brain structures, specifically the prefrontal cortex, insula, hippocampus, and cingulate gyrus.

Within the empirical part, 24 semi-structured in-depth interviews were conducted with patients from the therapeutic department of a clinic in Germany. During the study, it was determined that 4 respondents did not meet the inclusion criteria and were subsequently excluded from the study. The final sample consisted of 20 patients aged 28 to 68 years. All participants were socially adapted, had a stable level of functioning in personal and professional spheres, and did not have a diagnosed alcohol dependence according to ICD-10 criteria. Interviews were conducted individually in a neutral environment, adhering to ethical principles of voluntariness, anonymity, and psychological safety. Consent to participate was given orally. During the interviews, attention was focused not only on the frequency and dosage of alcohol consumption but also on its subjective significance to the respondent, features of alcohol integration into daily life, mechanisms of psychological compensation, as well as the presence of symptoms that could indicate neuropsychological shifts. Among such symptoms, apathy, irritability, anxiety,

логічні зрушення. Серед таких симптомів фіксувалися апатія, дратівливість, тривожність, емоційна нестабільність, труднощі з концентрацією, погіршення пам'яті, зниження мотиваційної гнучкості – навіть у випадках, коли самі респонденти не пов'язували їх із вживанням алкоголю.

Для скринінгової оцінки когнітивного статусу кожному учаснику було проведено Mini-Mental State Examination (MMSE). Це дозволило кількісно оцінити базовий рівень когнітивної продуктивності та верифікувати відсутність грубих когнітивних дефіцитів у вибірці. Пацієнти з MMSE < 27 балів були виключені з подальшого аналізу, оскільки такі результати можуть свідчити про початкову стадію деменції або інші неврологічні порушення, не характерні для субклінічного фенотипу синдрому прихованої нейротоксичності. У фінальну вибірку увійшли лише пацієнти з результатами MMSE у межах 27–30 балів, що відповідає нормальному когнітивному функціонуванню. Середній показник MMSE у групі становив $27,4 \pm 0,3$ ($M \pm SD$), що демонструє стабільний когнітивний статус на момент обстеження. Такий підхід дозволив сконцентрувати увагу на виявленні саме субклінічних когнітивних змін, які не супроводжуються формальними ознаками деменції, але можуть бути ранніми проявами латентної кортикальної нейродегенерації.

До дослідження включалися особи, які регулярно вживали алкоголь щонайменше двічі на тиждень у малих або помірних дозах, були здатні надати інформовану відповідь, не мали психіатричних діагнозів або ознак когнітивної деградації в анамнезі, а також погоджувалися на відкриту розмову про особисте ставлення до алкоголю. Виключалися учасники з ознаками гострої алкогольної залежності, абстинентного синдрому, тяжких афективних або психотичних розладів, а також з надто рідкісним або епізодичним вживанням (менше двох разів на місяць). Особливу увагу приділяли феномену компенсаційного вживання – ситуаціям, коли алкоголь використовується як засіб емоційного саморегулювання, зняття внутрішньої напруги або ритуалізованого «перезапуску» психоемоційного стану.

Паралельно з емпіричною частиною було здійснено систематичний міждисциплінарний огляд літератури для уточнення наукової гіпотези про існування СПН та формування нейробіологічної бази дослідження. Пошук проводився у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect і Google Scholar за період 2000–2025 років із використанням комбінацій таких ключових запитів: «moderate alcohol use AND cortical neurodegeneration», «silent neurotoxicity syndrome», «low-dose ethanol AND brain function», «subclinical cognitive impairment AND alcohol», «alcohol AND glial-capillary dysfunction», «dopaminergic adaptation AND moderate alcohol», «neurovascular unit AND ethanol exposure». До аналізу обиралися рецензовані публікації, присвячені нейровізуалізаційним дослідженням мозку у контексті неадиктивного вживання алкоголю, роботи з описом когнітивно-афективних змін без клінічної залежності, а також статті, що висвітлюють механізми алкогольної нейротоксичності (окиснювальний стрес, глутаматергічна дисрегуляція, мікрогліальна активація) у субтоксичних дозах. Не включалися публікації, орієнтовані на клінічно маніфестні форми алкоголь-

emotional instability, difficulties with concentration, memory impairment, and reduced motivational flexibility were recorded – even in cases where respondents themselves did not associate these symptoms with alcohol consumption.

For screening cognitive status, each participant underwent the Mini-Mental State Examination (MMSE). This allowed a quantitative assessment of the baseline level of cognitive performance and verified the absence of gross cognitive deficits in the sample. Patients with MMSE scores < 27 points were excluded from further analysis, as such results could indicate early-stage dementia or other neurological disorders uncharacteristic of the subclinical phenotype of Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS). The final sample included only patients with MMSE results in the range of 27–30 points, corresponding to normal cognitive functioning. The average MMSE score in the group was 27.4 ± 0.3 ($M \pm SD$), demonstrating a stable cognitive status at the time of examination. This approach allowed focusing specifically on detecting subclinical cognitive changes that are not accompanied by formal signs of dementia but may be early manifestations of latent cortical neurodegeneration.

Included in the study were individuals who regularly consumed alcohol at least twice a week in small or moderate doses, were able to provide informed responses, had no psychiatric diagnoses or signs of cognitive degradation in their history, and agreed to open conversations about their personal attitudes towards alcohol. Participants showing signs of acute alcohol dependence, withdrawal syndrome, severe affective or psychotic disorders, or those with very rare or episodic consumption (less than twice a month) were excluded. Special attention was paid to the phenomenon of compensatory consumption – situations where alcohol is used as a means of emotional self-regulation, relieving internal tension, or a ritualized «reset» of the psycho-emotional state.

In parallel with the empirical part, a systematic interdisciplinary literature review was conducted to clarify the scientific hypothesis of SNS existence and to form the neurobiological basis of the study. The search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and Google Scholar databases for the period 2000–2025 using combinations of the following key queries: «moderate alcohol use AND cortical neurodegeneration», «silent neurotoxicity syndrome», «low-dose ethanol AND brain function», «subclinical cognitive impairment AND alcohol», «alcohol AND glial-capillary dysfunction», «dopaminergic adaptation AND moderate alcohol», «neurovascular unit AND ethanol exposure». The analysis included peer-reviewed publications dedicated to neuroimaging studies of the brain in the context of non-addictive alcohol use, works describing cognitive-affective changes without clinical dependence, as well as articles highlighting mechanisms of alcohol neurotoxicity (oxidative stress, glutamatergic dysregulation, microglial activation) at subtoxic doses. Publications focused on clinically manifest forms of alcoholic encephalopathy, hepatic encephalopathy, or alcoholic dementia, as well as sources without full texts or with questionable academic validity, were excluded.

The obtained data allowed integration of qualitative neuropsychological observations with current understandings of structural-functional brain changes under the influence of low-level chronic neurotoxicity. This, in

ної енцефалопатії, печінкову енцефалопатію або алкогольну деменцію, а також джерела без повного тексту або із сумнівною академічною валідністю.

Отримані дані дозволили інтегрувати якісні нейропсихологічні спостереження з сучасними уявленнями про структурно-функціональні зміни мозку під впливом низькорівневої хронічної нейротоксичності. Це, у свою чергу, дало змогу окреслити концептуальні межі СПН як нового фенотипу алкоголь-індукованої енцефалопатії та сформулювати основу для подальших досліджень у напрямку ранньої діагностики, профілактики та інтервенції.

turn, enabled outlining the conceptual boundaries of SNS as a new phenotype of alcohol-induced encephalopathy and laid the groundwork for further research aimed at early diagnosis, prevention, and intervention.

РЕЗУЛЬТАТИ

RESULTS

Феномен латентної кортикальної нейродегенерації (LCND) при помірному вживанні алкоголю

У межах проведеного дослідження встановлено наявність феномену латентної кортикальної нейродегенерації [21, 22] у частини осіб, які протягом тривалого часу вживають алкоголь у помірних дозах. Характерною рисою LCND є відсутність клінічних ознак алкогольної залежності, що підтверджується невідповідністю критеріям, встановленим у класифікаціях DSM-5 та ICD-11. Попри це, у низки респондентів спостерігалися субклінічні когнітивні зміни, зокрема зниження обсягу робочої пам'яті, уповільнення когнітивної гнучкості та виражена ментальна втома. За результатами анкетування ці прояви були виявлені у 7 із 20 обстежених осіб, що становить 35% вибірки. Така частота може свідчити про наявність початкових нейродегенеративних змін у кортикальних структурах головного мозку, які залишаються поза межами формалізованих діагностичних критеріїв клінічних розладів [18].

Крім когнітивних порушень, у 5 респондентів (25%) виявлено ознаки моторно-вегетативної нестабільності. Ці прояви включали епізоди дизавтономії, нестабільність артеріального тиску, ортостатичні реакції, а також підвищену соматичну чутливість до температурних, дотикових або больових подразників. Сукупність зазначених симптомів дозволяє трактувати LCND як форму повільно прогресуючого субклінічного функціонального порушення, що формується в умовах тривалого, проте не надмірного впливу алкоголю на центральну нервову систему з переважним залученням кортикальних і вегетативних регуляторних механізмів.

Нейропсихологічні особливості

Згідно із сучасними нейропсихологічними моделями, навіть помірне, але тривале вживання алкоголю може спричиняти порушення когнітивних функцій, що не досягають клінічного порогу, проте вказують на формування стану латентної кортикальної нейродегенерації (LCND) [23]. У межах нашого спостереження серед 20 пацієнтів, які не мають діагностованої алкогольної залежності, 8 осіб (40%) продемонстрували ознаки зниження виконавчих функцій, які проявлялись у вигляді труднощів з концентрацією уваги, перемиканням задач, уповільненої реакції або недостатньої когнітивної гнучкості. У свою чергу Green A., Garrick T., Sheedy D., Blake H., Shores E. A., & Harper C. (2010) у своєму дослідженні виявили,

The phenomenon of latent cortical neurodegeneration (LCND) with moderate alcohol consumption.

Within the scope of the conducted study, the presence of the phenomenon of latent cortical neurodegeneration (LCND) was established in some individuals who have consumed alcohol in moderate doses over a long period of time. A characteristic feature of LCND is the absence of clinical signs of alcohol dependence [21, 22], which is confirmed by non-compliance with the criteria established in the DSM-5 and ICD-11 classifications. Nevertheless, some respondents exhibited subclinical cognitive changes, including a reduction in working memory capacity, slowing of cognitive flexibility, and pronounced mental fatigue. According to the survey results, these manifestations were found in 7 out of 20 examined individuals, constituting 35% of the sample. This frequency may indicate the presence of initial neurodegenerative changes in the cortical structures of the brain, which remain beyond the formalized diagnostic criteria of clinical disorders [18].

In addition to cognitive impairments, 5 respondents (25%) showed signs of motor-vegetative instability. These manifestations included episodes of dysautonomia, blood pressure instability, orthostatic reactions, as well as increased somatic sensitivity to temperature, tactile, or painful stimuli. The combination of these symptoms allows LCND to be interpreted as a form of slowly progressing subclinical functional disorder formed under conditions of prolonged but not excessive exposure to alcohol on the central nervous system, predominantly involving cortical and vegetative regulatory mechanisms.

Neuropsychological features

According to modern neuropsychological models, even moderate but prolonged alcohol consumption can cause cognitive dysfunctions that do not reach a clinical threshold but indicate the formation of a state of latent cortical neurodegeneration (LCND) [23]. In the course of our observation among 20 patients without diagnosed alcohol dependence, 8 individuals (40%) demonstrated signs of executive function decline, manifested by difficulties with attention concentration, task switching, slowed reaction, or insufficient cognitive flexibility. In turn, Green A., Garrick T., Sheedy D., Blake H., Shores E.A., & Harper C. (2010) in their study found that individuals who consumed alcohol showed poorer performance compared to a healthy control group

що особи, які вживали алкоголь, демонстрували гірші показники порівняно зі здоровою контрольною групою в ділянках візуально-просторових навичок та безпосередньої пам'яті, а також за загальним індексом RBANS ($p < 0,001$). Крім того, ці учасники показали більш виражене зниження балів RBANS відносно їхніх оцінених перехресних преморбідних показників. Дослідники встановили позитивний кореляційний зв'язок між споживанням алкоголю впродовж останніх 12 місяців та мовним індексом ($p < 0,03$), а також результатами субтесту семантичної плинності ($p < 0,03$). Щодо вікових особливостей, то вік негативно корелював із такими показниками: запам'ятовування історій ($p < 0,02$), кодування ($p < 0,001$), розпізнавання списків ($p < 0,01$) та запам'ятовування фігур ($p < 0,02$) [24].

Окремої уваги заслуговують афективні й мотиваційні зміни, які виявлено у 6 пацієнтів (30%). Йдеться про підвищену тривожність, зниження ініціативи, емоційну відстороненість або оніміння, що є типовими проявами пригнічення функції передньої частини поясної звивини та інсулярної кори. Скарги таких пацієнтів часто не мають яскравого клінічного оформлення, однак при цілеспрямованому опитуванні виявляється емоційна сплосненість, відчуття «внутрішнього виснаження» або втрати мотивації, що може свідчити про початкову дисрегуляцію афективної сфери [25].

Серед обстежених пацієнтів у п'яти осіб (25%) було діагностовано порушення візуально-просторової пам'яті, що проявлялося у вигляді скарг на труднощі з орієнтацією в незнайомих місцях, проблеми із запам'ятовуванням просторових послідовностей та ускладнення при ментальному маніпулюванні зоровими образами. Ці клінічні прояви узгоджуються з літературними даними щодо ранніх функціональних змін у гіпокампі – мозковій структурі, яка характеризується особливою чутливістю до кумулятивного впливу алкоголю навіть у субтоксичних концентраціях [26, 27]. Дослідження Meda S.A., Hawkins K.A., Dager A.D., Tennen H., Khadka S., Austad C.S., Wood R.M., Raskin S., Fallahi C.R., & Pearlson G.D. (2018) демонструє, що підлітковий період характеризується відмінною від дорослого віку реакцією на алкоголь через підвищену чутливість до його винагороджувальних ефектів та більш виражений вплив на когнітивні функції, особливо пам'ять. Автори наводять переконливі докази того, що гіпокампальні та парагіпокампальні регіони, які зазнають прискореної атрофії внаслідок інтенсивного алкогольного впливу, демонструють кореляційний зв'язок як із частотою амнестичних епізодів, зафіксованих упродовж дворічного періоду спостереження, так і з показниками тесту відтворення пам'яті (CVLT-TR) на заключному етапі дослідження. Попри встановлення значущої кореляції між інтенсивністю мнестичних розладів (AUI) та епізодами амнезії, дослідники не виявили статистично значущого зв'язку між алкогольною експозицією та досліджуваними функціями пам'яті, що може бути зумовлено хронічним характером алкогольного впливу на протигагу гострому, а також відсутністю лонгітудинального дизайну під час оцінки мнестичних функцій [26].

Сукупно ці зміни свідчать про те, що вже на ранніх стадіях латентного функціонального ураження, що не досягає рівня класичних нейродегенеративних

in areas of visuospatial skills and immediate memory, as well as in the overall RBANS index ($p < 0.001$). Furthermore, these participants showed a more pronounced decline in RBANS scores relative to their estimated premorbid cross-sectional levels. The researchers identified a positive correlation between alcohol consumption during the last 12 months and the language index ($p < 0.03$), as well as the results of the semantic fluency subtest ($p < 0.03$). Regarding age-related features, age negatively correlated with the following indicators: story recall ($p < 0.02$), coding ($p < 0.001$), list recognition ($p < 0.01$) and figure recall ($p < 0.02$) [24].

Special attention deserves the affective and motivational changes detected in 6 patients (30%). These include increased anxiety, reduced initiative, emotional detachment or numbness, which are typical manifestations of suppression of the function of the anterior cingulate gyrus and insular cortex. Complaints of such patients often lack vivid clinical presentation; however, with targeted questioning, emotional flattening, a sense of «internal exhaustion», or loss of motivation can be revealed, which may indicate initial dysregulation of the affective sphere [25].

Among the examined patients, 5 individuals (25%) were diagnosed with visuospatial memory impairment, manifested by complaints of difficulty orienting in unfamiliar places, problems remembering spatial sequences, and difficulties with mental manipulation of visual images. These clinical manifestations align with literature data on early functional changes in the hippocampus – a brain structure characterized by particular sensitivity to the cumulative effects of alcohol even at subtoxic concentrations [26, 27]. The study by Meda S.A., Hawkins K.A., Dager A.D., Tennen H., Khadka S., Austad C.S., Wood R.M., Raskin S., Fallahi C.R., & Pearlson G.D. (2018) demonstrates that the adolescent period is characterized by a response to alcohol different from that of adults due to increased sensitivity to its rewarding effects and a more pronounced impact on cognitive functions, especially memory. The authors present convincing evidence that the hippocampal and parahippocampal regions, which undergo accelerated atrophy as a result of intensive alcohol exposure, show a correlational link both with the frequency of amnestic episodes recorded over a two-year observation period and with scores on the California Verbal Learning Test (CVLT-TR) at the final stage of the study. Despite establishing a significant correlation between the intensity of mnemonic disorders (AUI) and amnestic episodes, the researchers did not find a statistically significant association between alcohol exposure and the studied memory functions, which may be due to the chronic nature of alcohol exposure as opposed to acute, as well as the absence of a longitudinal design in assessing mnemonic functions [26].

Collectively, these changes indicate that even at the early stages of latent functional impairment, which does not reach the level of classical neurodegenerative syndromes, 40% of patients demonstrate cognitive impairments, 30% affective disorders, and another 25% spatial deficits, creating a conditional neuropsychological profile of LCND with predominant involvement of the dorsolateral prefrontal cortex, cingulate gyrus, insula, and hippocampus [26–28]. Detection of such changes at a preclinical level represents a potential

синдромів, 40% пацієнтів демонструють когнітивні порушення, 30% – афективні розлади, і ще 25% – просторові дефіцити, що створює умовний нейропсихологічний профіль LCND із переважним залученням дорсолатеральної префронтальної кори, поясної звивини, інсули та гіпокамбу [26–28]. Виявлення таких змін на доклінічному рівні становить потенційний інструмент ранньої діагностики функціональних розладів, індукованих помірним, але хронічним вживанням алкоголю [28].

Макроморфологічні механізми латентної енцефалопатії

У межах даного дослідження нами запропоновано та обґрунтовано концептуально нове визначення патологічного стану, що отримав назву синдром прихованої нейротоксичності (СПН) – латентної алкоголь-індукованої енцефалопатії, яка розвивається у відповідь на тривале, помірне, клінічно неявне вживання алкоголю, без маніфестації залежності чи абстинентного синдрому. СПН визначається як комплексний нейропатологічний синдром, який характеризується прогресивним порушенням морфофункціональної цілісності мозкових структур на фоні невираженої клінічної симптоматики, що, тим не менш, супроводжується об'єктивно верифікованими змінами в нейрональній активності, нейропластичності, гліальної реактивності та метаболічному забезпеченні ЦНС [12, 20, 28, 30].

На основі аналізу літературних джерел та результатів проведеного інтерв'ю нами було виділено послідовні патогенетичні стадії розвитку СПН, які наведено у таблиці 1 [12, 14, 15, 20, 28, 30–38]. Ці стадії репрезентують логічну етапність формування латентної енцефалопатії при систематичному впливі етилового спирту на мозкову тканину, з акцентом на ключові макроморфологічні, мікросинаптичні, нейромедіаторні та нейрогліальні механізми, що реалізуються у конкретних структурах головного мозку.

tool for early diagnosis of functional disorders induced by moderate but chronic alcohol consumption [28].

Macromorphophysiological mechanisms of latent encephalopathy

Within the scope of this study, we proposed and conceptually substantiated a novel definition of a pathological condition called Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS) – latent alcohol-induced encephalopathy, which develops in response to prolonged, moderate, clinically non-apparent alcohol consumption, without manifestation of dependence or withdrawal syndrome. SNS is defined as a complex neuropathophysiological syndrome characterized by progressive disruption of the morpho-functional integrity of brain structures against the background of mild clinical symptomatology, which, nevertheless, is accompanied by objectively verified changes in neuronal activity, neuroplasticity, glial reactivity, and metabolic support of the CNS [12, 20, 28, 30].

Based on the analysis of literature sources and the results of our conducted interviews, we identified consecutive pathogenetic stages of SNS development, which are presented in Table 1 [12, 14, 15, 20, 28, 30–38]. These stages represent the logical sequence of latent encephalopathy formation under systematic exposure of brain tissue to ethyl alcohol, with an emphasis on key macromorphological, microsynaptic, neurotransmitter, and neuroglial mechanisms implemented in specific brain structures.

Таблиця 1. Поетапна еволюція LCND як синдрому прихованої нейротоксичності
Table 1. The staged evolution of LCND as Silent Neurotoxicity Syndrome (Prepared by the authors during this research)

Стадія Stage	Основні характеристики Key Characteristics	Патофізіологічні механізми Pathophysiological Mechanisms
Продромальна Prodromal	Помірне споживання алкоголю без скарг Moderate alcohol consumption without complaints	Низькостабільна нейрогліальна взаємодія, початкові капілярні зміни, помірне зниження глюкозного метаболізму Low-stability neuroglial interaction, initial capillary changes, moderate decrease in glucose metabolism
Латентна Latent	Відсутність зовнішньої симптоматики, але виявляється зниження BDNF, порушення LTP у гіпокампі No external symptoms, but reduced BDNF and impaired LTP in the hippocampus detected	Порушення синаптичної пластичності, епізодичні активації мікроглії, зниження нейрогенезу Disrupted synaptic plasticity, episodic microglial activation, reduced neurogenesis
Субклінічна Subclinical	Легкі когнітивні зміни (увага, пам'ять), моторна сповільненість Mild cognitive changes (attention, memory), motor slowing	Окиснювальний стрес, мікрозапалення, астрота мікрогліоз, дисфункція нейромедіаторних систем Oxidative stress, microinflammation, astro- and microgliosis, neurotransmitter system dysfunction
Поглиблена латентність (СТН) Deep Latency (СПН)	Сталій нейропсихологічний дефіцит без розвитку клінічної залежності Persistent neuropsychological deficit without development of clinical addiction	Хронічна дисрегуляція гліо-капілярного бар'єру, тривале мікрозапалення, формування мікроатрофій у корі й гіпокампі Chronic dysregulation of the glyo-capillary barrier, prolonged microinflammation, formation of microatrophies in cortex and hippocampus

Нами запропоновано поділ патогенезу СПН на чотири послідовні стадії: продромальну, латентну, субклінічну та стадію поглибленої латентності. Кожна з них має чітко визначені морфофункціональні критерії, які дозволяють проводити ранню доклінічну діагностику даного стану як автономної форми латентного нейротоксичного ураження. Отримані дані відображені на рис. 1.

We proposed dividing the pathogenesis of SNS into four consecutive stages: prodromal, latent, subclinical, and stage of deepened latency. Each has clearly defined morphofunctional criteria, which allow early preclinical diagnosis of this condition as an autonomous form of latent neurotoxic damage. The obtained data are reflected in Figure 1.

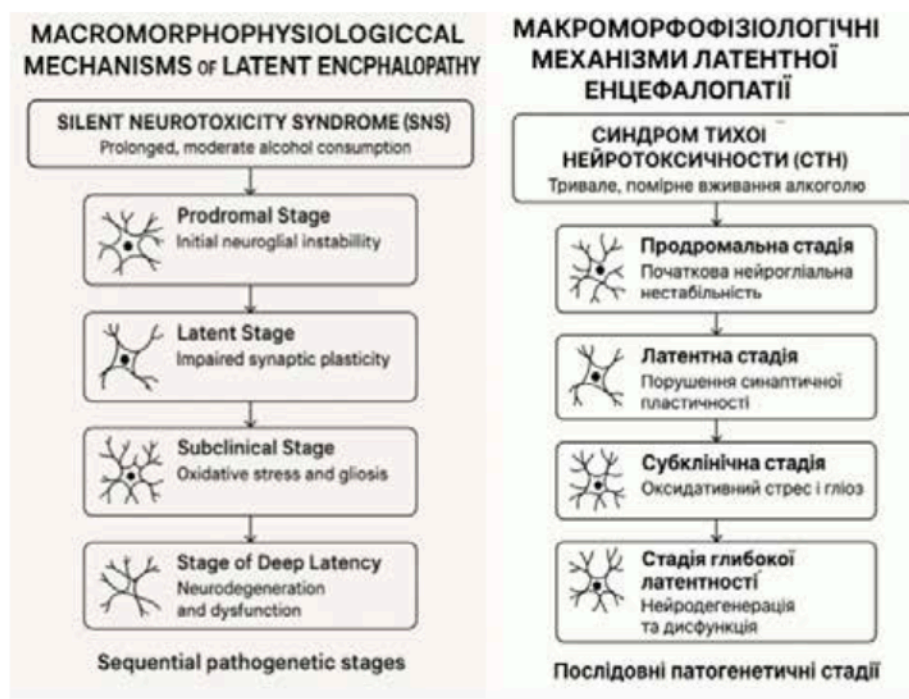


Рис. 1. Макроморфофізіологічні механізми латентної енцефалопатії

Fig. 1. Macromorphophysiological Mechanisms of Latent Encephalopathy (Prepared by the authors during this research)

На продромальній стадії спостерігається відсутність будь-яких суб'єктивних скарг або зовнішніх клінічних проявів, проте вже починає формуватися початкова нестабільність нейрогліального гомеостазу. Ця стадія характеризується мінімальними, але фіксованими змінами у капілярному руслі, переважно на рівні ендотеліальних порушень і послаблення бар'єрної функції гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ). Першими реагують астроцити, які, як елемент так званого гліо-капілярного бар'єру, втрачають здатність адекватно метаболічно забезпечувати нейрони [31]. Це, в свою чергу, призводить до легкого зниження перикапілярного кровотоку, особливо у зонах високої метаболічної активності, таких як префронтальна кора та гіпокампальна формація [26, 31]. На цьому етапі фіксується гіпометаболізм глюкози, зниження оксидативного фосфорилування та активація вільнорадикального каскаду на рівні мітохондрій нейронів [14, 15].

На латентній стадії, яка вже є повноцінним нейротоксичним етапом, клінічна симптоматика досі відсутня, однак верифікуються перші об'єктивні біомаркери початку неврологічного пошкодження. Найбільш істотним з них є зниження рівня мозкового нейротрофічного фактора BDNF, що є критичним регулятором нейрогенезу, синаптогенезу, аксонального росту та довготривалої потенціації (LTP) [32]. На цьому етапі фіксується пригнічення LTP у гіпокампі, що супроводжується порушенням стабільності синаптичних контактів, передусім у дендритних шипиках

At the prodromal stage, there are no subjective complaints or external clinical manifestations; however, initial instability of neuroglial homeostasis begins to form. This stage is characterized by minimal but fixed changes in the capillary bed, primarily at the level of endothelial disturbances and weakening of the blood-brain barrier (BBB) function. Astrocytes, as an element of the so-called glio-capillary barrier, are the first to respond, losing the ability to adequately metabolically support neurons [31]. This, in turn, leads to a slight reduction in pericapillary blood flow, especially in zones of high metabolic activity such as the prefrontal cortex and hippocampal formation [26, 31]. At this stage, glucose hypometabolism, reduction of oxidative phosphorylation, and activation of the free radical cascade at the level of neuronal mitochondria are recorded [14, 15].

At the latent stage, which is already a full neurotoxic phase, clinical symptoms are still absent; however, the first objective biomarkers of the onset of neurological damage are verified. The most significant among them is a decrease in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, which is a critical regulator of neurogenesis, synaptogenesis, axonal growth, and long-term potentiation (LTP) [32]. At this stage, LTP suppression in the hippocampus is recorded, accompanied by disruption of synaptic contact stability, primarily in dendritic spines of pyramidal neurons in the CA1 zone [33]. Episodic

пірамідних нейронів CA1-зони [33]. Спостерігається епізодична активація мікроглії, яка вивільняє IL-1 β , TNF- α , IL-6, спричиняючи локальне мікрозапалення [34, 35]. Інтегрально це веде до зменшення синаптичної щільності та пригнічення нейропластичності без зовнішньої клініки [20, 34, 35].

У субклінічній стадії починають з'являтися перші легкі когнітивні симптоми, зокрема – зниження швидкості обробки інформації, легка моторна сповільненість, епізодичні порушення концентрації. Ці прояви супроводжуються вираженим окиснювальним стресом, що веде до пероксидного пошкодження мембран, ураження ДНК, білків і ферментних систем. У тканинах мозку реєструється гліоз – проліферація астроцитів як компенсаторна реакція на хронічне запалення, що, однак, знижує ефективність нейрональної взаємодії [36]. На нашу думку, особливе значення може мати поясна звивина, де фіксується дисрегуляція активності гліальних клітин та зниження амплітуди когнітивної ERP-компоненти P300 на ЕЕГ – показника когнітивної реактивності. Також знижується нейротрансмітерна активність у дофамінергічних та серотонінергічних шляхах, що пояснює зростаючу емоційну лабільність [34].

На стадії поглибленої латентності, яка відповідає повному формуванню синдрому прихованої нейротоксичності, встановлюється хронічна нейрогліальна дисфункція з незворотною структурною декомпенсацією. Відбувається тотальна дисрегуляція гліо-капілярного бар'єру, що порушує йонний баланс, метаболічний транспорт та антиоксидантний захист нейронів [36, 37]. Формуються мікроатрофічні зони в гіпокампі, префронтальній корі, інсулі та поясній звинині, які візуалізуються при МРТ-аналізі у вигляді зниження щільності сірої речовини [37]. При цьому клінічно не фіксується залежність від алкоголю, проте пацієнт демонструє виражений нейропсихологічний дефіцит – розлади уваги, пам'яті, планування, афективної регуляції, без усвідомлення алкогольного походження цих змін [1–38].

Порушення нейрогліокапілярної взаємодії (NGC-interaction)

В основі прогресуючої латентної енцефалопатії алкогольної етіології, що клінічно відповідає феномену синдрому прихованої нейротоксичності, лежить стійке порушення взаємодії між трьома ключовими компонентами нейромікросередовища: нейронами, гліальними клітинами та елементами мікросудинної мережі головного мозку [13]. Цей функціональний трикутник – нейрогліокапіляр, який ми позначаємо як NGC-комплекс (Neuro-Glial-Capillary interaction) – забезпечує цілісність нейрометаболічної регуляції, гомеостазу синаптичного середовища та стабільності гемато-енцефалічного бар'єру [39]. Саме поетапна дисфункція кожного елемента цього комплексу, індукована тривалим помірним вживанням алкоголю, запускає каскад маловиражених, але системно небезпечних патологічних змін, що й визначає хронічний та прихований перебіг СПН [39, 40]. Отримані дані відображені схематично на рис. 2.

Першим елементом, що реагує на кумулятивний токсичний вплив алкоголю, є гліальні клітини, зокрема астроцити та мікроглія, які за своєю природою виконують роль метаболічних сенсорів і сигнальних регуляторів нейрональної активності [41].

activation of microglia is observed, which releases IL-1 β , TNF- α , IL-6, causing local microinflammation [34, 35]. Integrally, this leads to a reduction in synaptic density and suppression of neuroplasticity without external clinical manifestations [20, 34, 35].

At the subclinical stage, the first mild cognitive symptoms begin to appear, namely – a decrease in information processing speed, mild motor slowing, episodic concentration disturbances. These manifestations are accompanied by pronounced oxidative stress, leading to peroxidative damage to membranes, DNA, proteins, and enzymatic systems. Gliosis is recorded in brain tissues – proliferation of astrocytes as a compensatory response to chronic inflammation, which, however, reduces the efficiency of neuronal interaction [36]. In our opinion, special significance may have the cingulate gyrus, where dysregulation of glial cell activity and reduction in the amplitude of the cognitive ERP component P300 on EEG – an indicator of cognitive reactivity – are observed. Neurotransmitter activity also decreases in dopaminergic and serotonergic pathways, explaining increasing emotional lability [34].

At the stage of deepened latency, which corresponds to the full formation of Silent Neurotoxicity Syndrome, chronic neuroglial dysfunction with irreversible structural decompensation is established. Total dysregulation of the glio-capillary barrier occurs, disrupting ionic balance, metabolic transport, and antioxidant protection of neurons [36, 37]. Micro-atrophic zones form in the hippocampus, prefrontal cortex, insula, and cingulate gyrus, which are visualized by MRI analysis as decreased gray matter density [37]. Clinically, alcohol dependence is not registered; however, the patient demonstrates pronounced neuropsychological deficits – attention, memory, planning, affect regulation disorders – without awareness of the alcohol origin of these changes [1–38].

Disruption of Neuro-Glial-Capillary Interaction (NGC-interaction)

At the core of progressive latent encephalopathy of alcoholic etiology, which clinically corresponds to the phenomenon of Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS), lies a persistent disruption of the interaction between three key components of the neuromicroenvironment: neurons, glial cells, and elements of the brain's microvascular network [13]. This functional triangle – neuron-glia-capillary, which we denote as the NGC-complex (Neuro-Glial-Capillary interaction) – ensures the integrity of neurometabolic regulation, homeostasis of the synaptic environment, and stability of the blood-brain barrier [39]. It is precisely the stepwise dysfunction of each element of this complex, induced by prolonged moderate alcohol consumption, that triggers a cascade of subtle but systemically dangerous pathological changes, which define the chronic and latent course of SNS [39, 40]. The obtained data are schematically presented in Fig. 2.

The first element to respond to the cumulative toxic effect of alcohol is the glial cells, specifically astrocytes and microglia, which by nature serve as metabolic sensors and signaling regulators of neuronal activity [41].

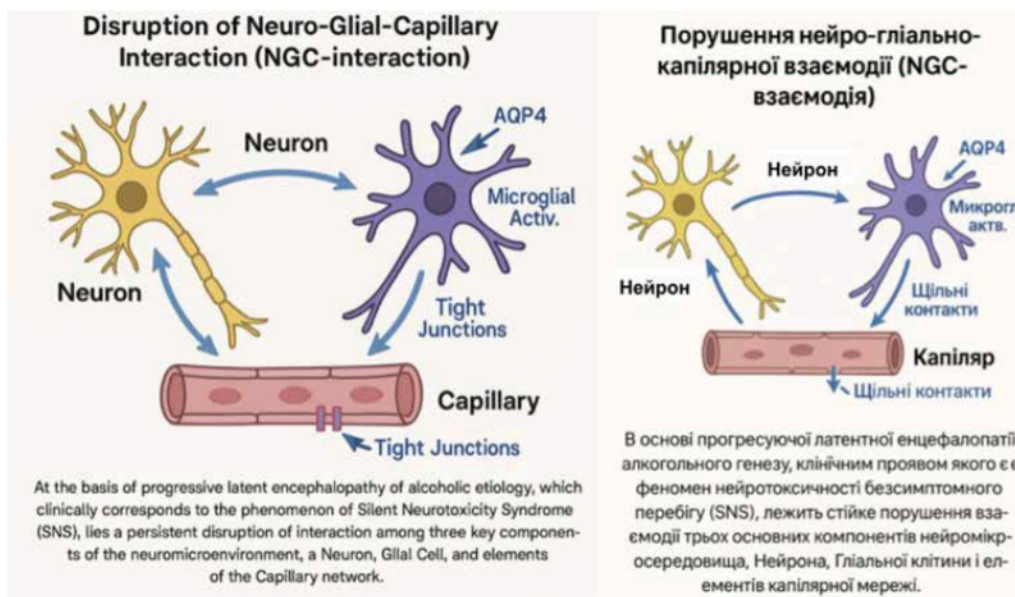


Рис. 2. Порушення нейрогліокапілярної (NGC) взаємодії при синдромі прихованої нейротоксичності

Fig. 2. Disruption of Neuro-Glial-Capillary (NGC) Interaction in Silent Neurotoxicity Syndrome (Prepared by the authors during this research)

У астроцитах ключовим порушенням є зниження експресії аквапорину-4 (AQP4) – трансмембранного каналу, який регулює переміщення води в напрямку від міжклітинного простору до периваскулярної зони. Аквапорин-4 локалізований переважно на ніжках астроцитів, які охоплюють капіляри та венули кори головного мозку [41]. Його пригнічення спричиняє порушення гліально-лімфатичного відтоку, що призводить до накопичення токсичних метаболітів, зокрема ацетальдегід, та продуктів окисного стресу [41, 42]. У префронтальній зоні, яка першою зазнає ураження при СПН, зниження AQP4 супроводжується порушенням клітинного осмотичного балансу, сповільненням кліренсу глутамату та надмірним його накопиченням у синаптичній щілині, що формує стан глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності. Це, в свою чергу, сприяє зниженню метаболічної ефективності нейронів та посилює їх вразливість до інших токсичних факторів [41].

Паралельно, на рівні мікроглії фіксується субклінічна хронічна активація, яка не має гострого запального характеру, однак проявляється підвищеною експресією CD68+ клітин, що ідентифікує їх у стані фагоцитарної активності [43]. На цьому етапі мікроглія секретує низькорівневі прозапальні цитокіни, зокрема IL-1 β , TNF- α та IL-6, що модулюють експресію рецепторів до нейротрофінів, знижують BDNF-залежну синаптичну пластичність і гальмують нейрогенез [32, 44]. Відсутність масштабної нейрональної загибелі не виключає виникнення локалізованого мікрозапалення, яке концентрується переважно у структурах, залучених до регуляції когнітивних та емоційних процесів (префронтальна кора, гіпокамп, поясна звивина) [32, 34, 44].

На тлі цих гліальних змін формується патологічний гліокапілярний зворотний зв'язок [39]. Астроцити й мікроглія шляхом виділення медіаторів запалення та реактивного кисню впливають на ендотеліальні клітини мікросудин, що призводить до порушення

In astrocytes, the key disturbance is a decrease in the expression of aquaporin-4 (AQP4) – a transmembrane channel that regulates the movement of water from the intercellular space to the perivascular zone. Aquaporin-4 is predominantly localized on the astrocyte endfeet that envelop capillaries and venules in the cerebral cortex [41]. Its suppression leads to disruption of the glymphatic outflow, resulting in accumulation of toxic metabolites, including acetaldehyde, and products of oxidative stress [41, 42]. In the prefrontal region, which is the first to be affected in SNS, the decrease of AQP4 is accompanied by disruption of cellular osmotic balance, slowed clearance of glutamate, and its excessive accumulation in the synaptic cleft, creating a state of glutamate-mediated excitotoxicity. This, in turn, contributes to reduced metabolic efficiency of neurons and increases their vulnerability to other toxic factors [41].

Simultaneously, at the microglial level, subclinical chronic activation is observed, which does not have an acute inflammatory nature but manifests as increased expression of CD68+ cells, identifying their phagocytic activity [43]. At this stage, microglia secrete low levels of pro-inflammatory cytokines, particularly IL-1 β , TNF- α , and IL-6, which modulate the expression of neurotrophin receptors, reduce BDNF-dependent synaptic plasticity, and inhibit neurogenesis [32, 44]. The absence of widespread neuronal death does not exclude the emergence of localized microinflammation, which concentrates mainly in structures involved in regulation of cognitive and emotional processes (prefrontal cortex, hippocampus, cingulate gyrus) [32, 34, 44].

Against the background of these glial changes, a pathological glio-capillary feedback loop is formed [39]. Astrocytes and microglia, by releasing inflammatory mediators and reactive oxygen species, affect the endothelial cells of microvessels, leading to disruption of tight junctions, depolarization of the endothelial cytoskeleton, and increased permeability of the blood-

щільних контактів (tight junctions), деполіаризації ендотеліального цитоскелету та підвищення проникності ГЕБ [45, 46]. На морфологічному рівні це проявляється вогнищевим роз'єднанням контактів між ендотеліоцитами, периваскулярним набряком, а також появою ділянок з екстравазацією плазматичних білків (наприклад, фібриногену), що фіксується на імуногістохімічному рівні [47].

Внаслідок хронічної гліальної активації та ендотеліальної дисфункції посилюється міграція периферичних імунокомпетентних клітин (CD45+), що у довготривалій перспективі сприяє формуванню астро- та мікрогліозу з утворенням мікроатрофічних вогнищ у ключових ділянках кори, таких як *dorsolateral prefrontal cortex*, *anterior cingulate cortex* та гіпокампальна ділянка CA1 [48].

Аналогічний патогенетичний механізм описують у своєму дослідженні Zbesko J.C., Nguyen T.V., Yang T., Frye J.B., Hussain O., Hayes M., Chung A., Day W.A., Stepanovic K., Krumberger M., Mona J., Longo F.M., & Doyle K.P. (2018), які за допомогою електронної мікроскопії встановили, що гліальні рубці характеризуються специфічною архітектурою, сформованою гіпертрофованими астроцитарними відростками з характерною орієнтацією відносно зони ураження. Дослідники виявили присутність Т-лімфоцитів у структурі гліальних рубців, що підтверджує концепцію про акумуляцію запальних клітин, позитивних за маркером CD45+, у зонах гліозу. Важливим є те, що автори продемонстрували відсутність типових міжклітинних з'єднань між астроцитами в ділянках рубцевих змін. Крім того, порівняльний аналіз тканин людини та експериментальних тварин показав подібність архітекtonіки гліальних рубців, що свідчить про консервативність цих патологічних процесів [48].

Зниження ефективності нейрогліокапілярної взаємодії має не лише морфологічні, а й функціонально-системні наслідки: порушується інтеграція когнітивних, вегетативних і афективних компонентів поведінки, спостерігається зниження когнітивної гнучкості, сповільнення сенсомоторної відповіді, погіршення адаптації до стресогенних факторів [49]. Це в свою чергу є характерними ознаками субклінічної та поглиблено-латентної стадій СПН.

Капілярні механізми в контексті NGC-дисфункції

Ключовим компонентом нейрогліокапілярної взаємодії є мозковий мікроциркуляторний апарат, зокрема ендотеліальні клітини капілярів, що утворюють гематоенцефалічний бар'єр. Порушення його проникності й вазорегуляторної функції є фундаментальним етапом у розвитку поглибленої латентної енцефалопатії [50]. Нами встановлено, що навіть за відсутності клінічно вираженої алкогольної залежності, при тривалому помірному вживанні алкоголю формуються ранні мікросудинні зміни, які мають патофізіологічно значущий характер.

Одним із провідних проявів мікроциркуляторної дисфункції є зниження інтегративної проникності ГЕБ, що має подвійний характер: з одного боку, зростає ризик проникнення до тканини мозку токсичних метаболітів, з іншого – парадоксально може знижуватись загальна метаболічна доступність для корисних речовин (наприклад, глюкози та амінокислот) [14, 15, 50–52]. Цей механізм підтверджується

brain barrier (BBB) [45, 46]. Morphologically, this manifests as focal disconnection of contacts between endothelial cells, perivascular edema, and appearance of areas with extravasation of plasma proteins (for example, fibrinogen), detected at the immunohistochemical level [47].

As a result of chronic glial activation and endothelial dysfunction, the migration of peripheral immune-competent cells (CD45+) is enhanced, which in the long term contributes to the formation of astro- and microgliosis with the creation of microatrophic foci in key cortical areas such as the dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, and hippocampal CA1 region [48].

A similar pathogenetic mechanism is described in the study by Zbesko J.C., Nguyen T.V., Yang T., Frye J.B., Hussain O., Hayes M., Chung A., Day W.A., Stepanovic K., Krumberger M., Mona J., Longo F.M., & Doyle K.P. (2018), who used electron microscopy to establish that glial scars are characterized by a specific architecture formed by hypertrophied astrocytic processes with characteristic orientation relative to the lesion zone. The researchers found the presence of T-lymphocytes in the glial scar structure, confirming the concept of accumulation of inflammatory cells positive for the CD45+ marker in areas of gliosis. Importantly, the authors demonstrated the absence of typical intercellular junctions between astrocytes in the scarred areas. Moreover, comparative analysis of human and experimental animal tissues showed similarity in the architecture of glial scars, indicating the conservatism of these pathological processes [48].

Reduced efficiency of neuro-glial-capillary interaction has not only morphological but also functional-systemic consequences: the integration of cognitive, autonomic, and affective components of behavior is disrupted, cognitive flexibility decreases, sensorimotor response slows, and adaptation to stress factors worsens [49]. These, in turn, are characteristic signs of the subclinical and deeply latent stages of SNS.

Capillary mechanisms in the context of NGC dysfunction

A key component of neuro-glial-capillary interaction is the brain microcirculatory apparatus, particularly the endothelial cells of capillaries forming the blood-brain barrier (BBB). Impairment of its permeability and vasoregulatory function is a fundamental stage in the development of advanced latent encephalopathy [50]. We have established that even in the absence of clinically evident alcohol dependence, early microvascular changes of pathophysiological significance develop during prolonged moderate alcohol consumption.

One of the leading manifestations of microcirculatory dysfunction is a decrease in the integrative permeability of the blood-brain barrier, which has a dual nature: on one hand, the risk of penetration of toxic metabolites into brain tissue increases, and on the other hand, paradoxically, the overall metabolic availability of beneficial substances (such as glucose and amino acids) may decrease [14, 15, 50–52]. This mechanism is confirmed by clinical observations and biochemical

результатами клінічних спостережень та біохімічних досліджень, зокрема, виявленням підвищеного рівня альбуміну у спинномозковій рідині в пацієнтів із хронічним помірним алкоголізмом, але без ознак залежності [51]. Підвищення CSF/серум-альбумінового коефіцієнта (Qalb) є маркером порушення ГЕБ, оскільки альбумін не синтезується в мозку і за нормальних умов не проникає крізь інтактний бар'єр [14, 15, 50, 51].

Функціонально це порушення викликане дисрегуляцією щільних контактів (*tight junctions*) між ендотеліоцитами, що забезпечують селективну дифузію та парієтальну стабільність ГЕБ. При алкогольному навантаженні довготривалого типу спостерігається зниження експресії клатринів, оклюдину та клаудину-5, які є критичними елементами щільних з'єднань. Така ситуація супроводжується локальною деполаризацією актиново-міозинового цитоскелету ендотеліальних клітин, що порушує морфологічну компактність капілярної стінки. Паралельно активуються внутрішньоендотеліальні шляхи трансітоцитозу, які за нормальних умов пригнічуються у мозкових судинах [53].

Ще одним важливим патогенетичним фактором є розвиток мікроішемічних змін у білій речовині, що визначаються за допомогою сучасних нейровізуалізаційних технологій, зокрема магнітно-резонансною томографії (МРТ) з режимом DTI (Diffusion Tensor Imaging) [52, 54, 55]. Дані DTI-досліджень виявили зниження фракційної анізотропії (FA) у ділянках підкіркової білої речовини (лобна, тім'яна та перивентрикулярна зона), що свідчить про зниження структурної цілісності аксональних шляхів – зокрема, у трактах, відповідальних за когнітивну регуляцію, просторову орієнтацію та міжпівкульну взаємодію [56]. Ці мікроішемічні зміни мають судинно-гліальний ґенез: вони пов'язані з дисперсним зменшенням мікроперфузії на фоні хронічного низькоградієнтного гліального запалення та підвищеного оксидативного навантаження на судинну стінку [52, 54, 55].

Ці дані важливі тим, що виявлені мікроорганічні порушення не супроводжуються жодними ознаками класичної алкогольної залежності, а у клінічній картині обмежуються незначними когнітивними або емоційними девіаціями, часто інтерпретованими як особові або вікові зміни [57]. Саме ця особливість – невідповідність між об'єктивною органічною патологією мозку та відсутністю явної клініки – і становить головну суть СПН.

Нейропластичність та алкоголь: субклінічні зрушення

Один із ключових патогенетичних механізмів, що формує основу латентної алкоголь-індукованої енцефалопатії у межах синдрому прихованої нейротоксичності, – це порушення нейропластичності, що охоплює як молекулярні, так і синаптичні рівні адаптаційних можливостей мозку. На субклінічному рівні цей процес проявляється поступовим зниженням когнітивної адаптивності, сповільненням формування нових асоціацій та згасанням довготривалої синаптичної потенціації (LTP), що не завжди супроводжується вираженою клінічною картиною [20, 58]. Втім, нейробиологічні та нейрофізіологічні дослід-

studies, in particular the detection of increased albumin levels in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with chronic moderate alcoholism but without signs of dependence [51]. Elevation of the CSF/serum albumin coefficient (Qalb) is a marker of BBB disruption, since albumin is not synthesized in the brain and under normal conditions does not cross an intact barrier [14, 15, 50, 51].

Functionally, this disruption is caused by dysregulation of tight junctions between endothelial cells, which ensure selective diffusion and parietal stability of the BBB. Under prolonged alcohol exposure, there is decreased expression of clathrins, occludin, and claudin-5, which are critical elements of tight junctions. This situation is accompanied by local depolarization of the actin-myosin cytoskeleton of endothelial cells, disrupting the morphological compactness of the capillary wall. Simultaneously, intracellular endothelial transcytosis pathways are activated, which are normally suppressed in brain vessels [53].

Another important pathogenetic factor is the development of microischemic changes in the white matter, detectable by modern neuroimaging technologies, particularly magnetic resonance imaging (MRI) with Diffusion Tensor Imaging (DTI) mode [52, 54, 55]. DTI studies have revealed decreased fractional anisotropy (FA) in areas of subcortical white matter (frontal, parietal, and periventricular zones), indicating reduced structural integrity of axonal pathways – especially in tracts responsible for cognitive regulation, spatial orientation, and interhemispheric interaction [56]. These microischemic changes have a vascular-glial origin: they are associated with dispersed reduction of microperfusion on the background of chronic low-grade glial inflammation and increased oxidative stress on the vascular wall [52, 54, 55].

These data are important because the detected microorganic disturbances are not accompanied by any signs of classical alcohol dependence, and clinically are limited to minor cognitive or emotional deviations, often interpreted as stress-related or age-related changes [57]. This very feature – the discrepancy between objective organic brain pathology and the absence of overt clinical symptoms – constitutes the core essence of SNS.

Neuroplasticity and Alcohol: Subclinical Shifts

One of the key pathogenetic mechanisms that forms the basis of latent alcohol-induced encephalopathy within the framework of Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS) is the disruption of neuroplasticity, which encompasses both molecular and synaptic levels of the brain's adaptive capacity. At the subclinical level, this process manifests as a gradual decline in cognitive adaptability, slowed formation of new associations, and attenuation of long-term synaptic potentiation (LTP), which is not always accompanied by a pronounced clinical picture [20, 58]. However, neurobiological and neurophysiological studies reveal profound hidden impairments

ження виявляють глибокі приховані порушення, що мають критичне значення для розвитку стійкого нейропсихологічного дефіциту [1–59].

Центральне місце в патогенезі займає зниження рівня нейротрофічного фактора мозку (BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor). Цей фактор є ключовим модулятором нейрогенезу, синаптогенезу та довготривалої синаптичної пластичності. Дослідження показали, що в осіб із регулярним помірним вживанням алкоголю, сироватковий рівень BDNF знижується порівняно з контрольними групами, що не мають алкогольного навантаження [59]. Механізм цього явища полягає в епігенетичній репресії експресії гена BDNF у відповідь на оксидативний стрес, індукований етанолом та його метаболітом – ацетальдегідом. Наслідком є порушення нейрогенезу в гіпокампі, особливо у ділянці зубчастої звивини, де нейропластичні процеси відбуваються найінтенсивніше [60–62]. Як зауважує Shafiee A., Jafarabady K., Rafiei M.A., Beiky M., Seighali N., Golpayegani G., Jalali M., Soltani Abhari F., Arabzadeh Bahri R., Safari O., Bakhtiyari M., & Alirezaei A. (2023), результати метааналізу підтверджують значний негативний вплив алкоголю на рівень BDNF (SMD: $-0,39$; 95% ДІ: $-0,68$ до $-0,10$; $p = 0,008$). Дослідники встановили, що у пацієнтів з алкоголізмом рівень BDNF у сироватці крові був значно знижений порівняно зі здоровими особами контрольної групи (SMD: $-0,37$; 95% ДІ: $-0,57$ до $-0,16$; $p = 0,008$), з вираженою віковою залежністю цього ефекту (коефіцієнт кореляції: $-0,081$) [59].

У функціональному аспекті зниження BDNF тісно пов'язане з дисфункцією LTP (*long-term potentiation*) та LTD (*long-term depression*) – ключових механізмів довготривалої зміни сили синаптичної передачі, які лежать в основі навчання та формування пам'яті [63]. Експериментальні моделі показали, що при тривалому помітному споживанні алкоголю амплітуда LTP у CA1-зоні гіпокампа знижується, в той час як LTD стає домінантним процесом [64]. Це означає, що формування нових слідів пам'яті є нестабільним і менш закріпленим, що пояснює ранні труднощі з концентрацією уваги, запам'ятовуванням нової інформації та формуванням асоціативних ланцюгів, навіть за збереженої загальної інтелектуальної продуктивності.

Підтвердженням цих порушень на макрорівні є результати трансчерепної магнітної стимуляції (TMS). Зокрема, в осіб із регулярним помірним вживанням алкоголю реєструються зміщення порогів збудливості моторної кори, що свідчить про дисбаланс між гальмівними (GABA-ергічними) та збуджувальними (глутамат-ергічними) впливами. Моторні евоковані потенціали (MEPs), що реєструються при стимуляції прецентральної звивини, демонструють підвищену латентність і знижену амплітуду, що є ознакою загальної зниженості пластичних властивостей нейрональних ансамблів [65]. При цьому характер змін свідчить не про гостру токсичну дію, а про накопичувальний ефект дезорганізації нейромережевої активності, характерний для латентного перебігу СПН.

У сукупності ці дані вказують на системне виснаження нейропластичних ресурсів мозку на тлі регулярного, хоча й помірного, вживання алкоголю [20, 58, 59]. Такий стан є патогенетично небезпечним, оскільки створює сприятливий ґрунт для подаль-

critically important for the development of persistent neuropsychological deficits [1–59].

A central place in the pathogenesis is occupied by a decrease in the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). This factor is a key modulator of neurogenesis, synaptogenesis, and long-term synaptic plasticity. Studies have shown that in individuals with regular moderate alcohol consumption, serum BDNF levels are reduced compared to control groups without alcohol exposure [59]. The mechanism of this phenomenon lies in epigenetic repression of BDNF gene expression in response to oxidative stress induced by ethanol and its metabolite – acetaldehyde. The consequence is impaired neurogenesis in the hippocampus, especially in the dentate gyrus region where neuroplastic processes occur most intensively [60–62]. As noted by Shafiee A., Jafarabady K., Rafiei M.A., Beiky M., Seighali N., Golpayegani G., Jalali M., Soltani Abhari F., Arabzadeh Bahri R., Safari O., Bakhtiyari M., & Alirezaei A. (2023), meta-analysis results confirm a significant negative effect of alcohol on BDNF levels (SMD: -0.39 ; 95% CI: -0.68 to -0.10 ; $p = 0.008$). The researchers established that in patients with alcoholism, serum BDNF levels were significantly decreased compared to healthy control individuals (SMD: -0.37 ; 95% CI: -0.57 to -0.16 ; $p = 0.008$), with a marked age dependence of this effect (correlation coefficient: -0.081) [59].

Functionally, the reduction of BDNF is closely associated with dysfunction of LTP (long-term potentiation) and LTD (long-term depression) – key mechanisms of long-lasting changes in synaptic transmission strength, underlying learning and memory formation [63]. Experimental models have shown that with prolonged moderate alcohol consumption, the amplitude of LTP in the CA1 region of the hippocampus decreases, while LTD becomes the dominant process [64]. This means that the formation of new memory traces is unstable and less consolidated, explaining early difficulties with attention concentration, memorization of new information, and formation of associative chains, even with preserved overall intellectual productivity.

Confirmation of these impairments at the macro level comes from transcranial magnetic stimulation (TMS) results. In particular, in individuals with regular moderate alcohol consumption, shifts in the excitability thresholds of the motor cortex are recorded, indicating an imbalance between inhibitory (GABAergic) and excitatory (glutamate-ergic) influences. Motor evoked potentials (MEPs) recorded upon stimulation of the precentral gyrus demonstrate increased latency and reduced amplitude, indicative of overall diminished plastic properties of neuronal ensembles [65]. The nature of these changes suggests not an acute toxic effect, but an accumulative effect of disorganization of neural network activity characteristic of the latent course of SNS.

Together, these data indicate systemic depletion of the brain's neuroplastic resources against the background of regular, albeit moderate, alcohol consumption [20, 58, 59]. Such a condition is pathogenetically dangerous as it creates a favorable ground for further deepening of cognitive dysfunction, even in the absence of obvious clinical dependence. This once again confirms the need to establish the concept of Silent Neurotoxicity Syndrome as a separate clinical-pathophysiological status that considers subclinical shifts

шого поглиблення когнітивної дисфункції, навіть за відсутності явної клінічної залежності. Це ще раз підтверджує необхідність виведення концепції синдрому прихованої нейротоксичності в окремий клініко-патофізіологічний статус, що враховує субклінічні зрушення нейропластичності як провідний біомаркер ранньої алкоголь-індукованої нейродегенерації.

Клініко-функціональні спостереження за анкетованими пацієнтами

У рамках дослідження було проведено клініко-функціональне спостереження за 20 пацієнтами різного віку (від 28 до 68 років), які пройшли анкетування з метою вивчення впливу регулярного помірного вживання алкоголю на когнітивні, емоційні та соматичні показники. Загальна частота вживання алкоголю у вибірці показала, що 54% пацієнтів споживають алкогольні напої від одного до трьох разів на день без ознак залежності. При цьому субклінічні когнітивні скарги, зокрема неухважність, порушення концентрації уваги та короткочасні порушення пам'яті, відзначалися у 37% респондентів. Ознаки латентної емоційної дисрегуляції – апатія, тривожність – були виявлені у 33% опитаних. Ранні прояви гіпокампулярної дисфункції, які проявлялися втратою пам'яті на нещодавні події, зустрічалися у 25% пацієнтів.

Індивідуальний аналіз показав, що пацієнти з повною відмовою від алкоголю (наприклад, пацієнт 1, 47 років) мають історію регулярного вживання пива, однак на момент дослідження не вживають алкоголь, що потенційно сприяє поліпшенню когнітивного статусу. Водночас інші пацієнти підтримують щоденне або часте помірне споживання алкогольних напоїв. Так, пацієнти 2 та 3 (54 та 64 роки відповідно) регулярно вживають алкогольне пиво, причому пацієнт 3 вживає пиво щодня без інших алкогольних напоїв. Пацієнт 4 (38 років) віддає перевагу вину 1–2 рази на тиждень переважно у вихідні, а пацієнт 6 (36 років) вживає вино рідко, приблизно один раз на два місяці, і алкогольне пиво 1–2 рази на місяць.

У пацієнтів, які помірно вживають алкоголь (наприклад, пацієнти 9, 10, 11), відзначається різний ступінь когнітивних скарг: пацієнтка 11 періодично скаржиться на зниження концентрації уваги та труднощі з переключенням між завданнями після інтелектуального навантаження, тоді як пацієнт 10 не повідомляє про виражені когнітивні порушення. Пацієнт 12 (47 років) вживає значні об'єми алкогольного пива (1,0–1,5 л на добу), однак не пред'являє чітко виражених скарг, хоча іноді зазначає «розсіяність думок». Пацієнти середнього та старшого віку (пацієнти 13, 14, 17) мають анамнестичні дані про епізодичні труднощі з запам'ятовуванням нової інформації, сповільнення реакції, що можуть бути пов'язані з хронічною нейрозапальною активністю або початковими проявами нейродегенерації. Пацієнт 18 (52 роки) регулярно вживає безалкогольне та алкогольне пиво кілька разів на тиждень, відзначає зниження швидкості мислення та схильність до емоційної лабільності, що може свідчити про початкові когнітивні зміни нейропластичного характеру.

Менш активні споживачі алкоголю, як пацієнти 15, 16, 19, вживають алкоголь 1–2 рази на тиждень або рідше, переважно у вигляді пива. Пацієнт 20 (68 років) щоденно вживає пиво, проте детальної інформації про його соматичний або когнітивний стан немає.

in neuroplasticity as a leading biomarker of early alcohol-induced neurodegeneration.

Clinical-functional observations of surveyed patients

Within the study, clinical-functional observation was conducted on 20 patients of different ages (from 28 to 68 years), who completed questionnaires to investigate the impact of regular moderate alcohol consumption on cognitive, emotional, and somatic indicators. The overall frequency of alcohol consumption in the sample showed that 54% of patients consumed alcoholic beverages from one to three times a day without signs of dependence. Subclinical cognitive complaints, including inattentiveness, impaired concentration, and short-term memory disturbances, were noted in 37% of respondents. Signs of latent emotional dysregulation – apathy, anxiety – were identified in 33% of those surveyed. Early manifestations of hippocampal dysfunction, expressed as memory loss for recent events, were observed in 25% of patients.

Individual analysis showed that patients who completely abstained from alcohol (e.g., patient 1, 47 years old) had a history of regular beer consumption but at the time of study did not consume alcohol, potentially contributing to improved cognitive status. Meanwhile, other patients maintained daily or frequent moderate consumption of alcoholic beverages. For example, patients 2 and 3 (54 and 64 years old, respectively) regularly consume alcoholic beer, with patient 3 drinking beer daily without other alcoholic drinks. Patient 4 (38 years old) prefers wine 1–2 times a week mostly on weekends, and patient 6 (36 years old) consumes wine rarely, about once every two months, and alcoholic beer 1–2 times a month.

Among patients who moderately consume alcohol (e.g., patients 9, 10, 11), varying degrees of cognitive complaints were noted: patient 11 periodically reports decreased concentration and difficulty switching between tasks after intellectual load, while patient 10 reports no marked cognitive impairments. Patient 12 (47 years old) consumes significant volumes of alcoholic beer (1–1.5 liters per day), but does not report clearly expressed complaints, although occasionally notes «scattered thoughts». Middle-aged and older patients (patients 13, 14, 17) have anamnesis of episodic difficulties in memorizing new information, slowed reaction time, possibly associated with chronic neuro-inflammatory activity or early signs of neurodegeneration. Patient 18 (52 years old) regularly consumes non-alcoholic and alcoholic beer several times a week, noting decreased thinking speed and emotional lability, which may indicate early neuroplastic cognitive changes.

Less active alcohol consumers, such as patients 15, 16, 19, consume alcohol 1–2 times per week or less, mainly in the form of beer. Patient 20 (68 years old) drinks beer daily, but detailed information about his somatic or cognitive status is lacking.

Analyzing the obtained data, a logical conclusion can be drawn that clinical-functional observations demonstrate that regular moderate alcohol consumption

Проаналізувавши отримані дані можна дійти логічного висновку, що клініко-функціональні спостереження демонструють, що регулярно помірно вживання алкоголю асоціюється із субклінічними когнітивними порушеннями та емоційною дисрегуляцією у частини пацієнтів. Серед пацієнтів із найвищою частотою споживання алкоголю відсутні ознаки явної залежності, однак є ознаки початкових порушень пам'яті та концентрації уваги, що свідчить про ранні зміни у функціонуванні мозку.

Дані отримані з опитування, підкреслюють важливість подальшого моніторингу цих пацієнтів із застосуванням комплексних нейропсихологічних та функціональних методів дослідження для раннього виявлення і можливого запобігання прогресуванню субклінічних нейротоксичних змін.

is associated with subclinical cognitive impairments and emotional dysregulation in some patients. Among patients with the highest frequency of alcohol consumption, there are no signs of overt dependence, but early signs of memory and concentration impairments are present, indicating early changes in brain functioning.

Data obtained from the survey emphasize the importance of further monitoring these patients using comprehensive neuropsychological and functional research methods for early detection and possible prevention of progression of subclinical neurotoxic changes.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати підтверджують існування прихованого фенотипу хронічної алкоголь-індукованої енцефалопатії, який не супроводжується класичною клінічною залежністю, але має чіткі морфофункціональні, нейропсихологічні та метаболічні ознаки латентного ураження кори головного мозку. Це дозволяє розглядати СПН як самостійний підтип алкогольної нейротоксичності, що виникає в умовах тривалого помірного вживання алкоголю. На відміну від класичних форм алкогольної енцефалопатії, СПН не виявляється через дезадаптацію, грубі когнітивні порушення чи поведінкову деструкцію, однак супроводжується послідовним зниженням нейропластичності, афективної стабільності та когнітивної гнучкості. Згідно з клінічними спостереженнями, 40% пацієнтів, які не мали діагнозу алкогольної залежності, продемонстрували ознаки виконавчої дисфункції та зниження уваги, 30% – афективну нестабільність, а у 25% виявлено просторово-візуальні дефіцити. Такі показники свідчать про функціональну вразливість префронтальної кори, гіпокампа та поясної звивини навіть за відсутності виражених симптомів. Проте, як зазначають Yan Z., Yingjie Z., Na A., Qi Q., Wei L., Wenzheng W., Lin S., та Shifu X. (2021), результати їх дослідження не виявили суттєвої різниці у загальних когнітивних показниках між групами з легким або помірним вживанням алкоголю та тими, хто його не вживав, ні на початку дослідження, ні під час подальшого спостереження. Особи, які утримувалися від алкоголю, демонстрували кращі результати у функціях називання та абстракції на початковому етапі, а також кращу функцію називання в подальшому. Водночас не було зафіксовано відмінностей у темпах зниження когнітивних здібностей чи частоті розвитку деменції між групами. Отже, легке та помірне вживання алкоголю не мало значущого впливу на загальну когнітивну функцію та ризик деменції у чоловіків похилого віку [66].

У центрі патогенезу СПН лежить дисфункція нейрогліокапілярної взаємодії – складного функціонального трикутника, який забезпечує гомеостаз мозкового мікросередовища. Наше дослідження показує, що вже на ранніх стадіях помірного вживання алкоголю фіксуються ознаки порушення гліального кліренсу, зниження експресії аквапорину-4, активація мікроглії, послаблення щільних контактів гематоенцефалічного

DISCUSSION

The obtained results confirm the existence of a hidden phenotype of chronic alcohol-induced encephalopathy, which is not accompanied by classical clinical dependence but has clear morphofunctional, neuropsychological, and metabolic signs of latent cortical brain damage. This allows considering Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS) as an independent subtype of alcohol neurotoxicity arising under conditions of prolonged moderate alcohol consumption. Unlike classical forms of alcoholic encephalopathy, SNS is not revealed by maladaptation, severe cognitive impairments, or behavioral destruction but is accompanied by consistent reductions in neuroplasticity, affective stability, and cognitive flexibility. According to clinical observations, 40% of patients without a diagnosis of alcohol dependence demonstrated signs of executive dysfunction and reduced attention, 30% – affective instability, and 25% showed visuospatial deficits. These indicators point to functional vulnerability of the prefrontal cortex, hippocampus, and cingulate gyrus even in the absence of pronounced symptoms. However, as noted by Yan Z., Yingjie Z., Na A., Qi Q., Wei L., Wenzheng W., Lin S., and Shifu X. (2021), the results of their study did not reveal a significant difference in overall cognitive performance between groups with light or moderate alcohol consumption and those who did not consume alcohol, neither at the beginning of the study nor during follow-up observation. Individuals who abstained from alcohol demonstrated better naming and abstraction functions at the initial stage, as well as better naming function during follow-up. At the same time, no differences were recorded in the rates of cognitive decline or frequency of dementia development between the groups. Thus, light and moderate alcohol consumption had no significant impact on overall cognitive function and dementia risk in elderly men [66].

At the center of the pathogenesis of SNS lies dysfunction of the neuro-glio-capillary interaction – a complex functional triangle that ensures homeostasis of the brain microenvironment. Our study shows that already at early stages of moderate alcohol consumption, signs of impaired glial clearance, decreased expression of aquaporin-4, microglial activation, weakening of tight junctions of the blood-brain barrier, and decreased levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) are recorded [3, 5, 12–15, 32, 34, 35, 41, 44, 59].

бар'єру та зниження рівня нейротрофічного фактора мозку [3, 5, 12–15, 32, 34, 35, 41, 44, 59]. Це, у свою чергу, веде до порушення LTP-механізмів у гіпокампі, аксональної деградації, зниження синаптичної щільності та накопичення глутамату з розвитком ексайтотоксичності. Незважаючи на те, що ці зміни не супроводжуються залежністю або абстинентним синдромом, вони мають довготривалий негативний вплив на когнітивну продуктивність, мотивацію та здатність до емоційної саморегуляції.

Клінічна невидимість СПН є одним з найбільших викликів для сучасної діагностики. Пацієнти з цим синдромом зберігають соціальну адаптацію, виконують професійні функції, не мають гострих скарг, однак демонструють поступову втрату мотиваційної ініціативи, емоційну сплосченість, підвищену залежність від ритуалізованого вживання алкоголю як засобу стабілізації психоемоційного стану. Таке вживання не інтерпретується пацієнтами як проблемне, що унеможлиблює своєчасне звернення по допомогу. У цьому контексті запропонована модель СПН дозволяє пояснити дисоціацію між об'єктивною структурною дисфункцією та відсутністю клінічного діагнозу, а також підкреслює необхідність створення нових підходів до ранньої діагностики – зокрема скринінгових протоколів, які враховують емоційно-мотиваційні зміни, нейропсихологічні маркери та дані нейровізуалізації.

Порівняння з актуальною літературою підтверджує релевантність виявлених механізмів: сучасні дослідження описують аналогічні феномени мікрогліальної активації, зниження BDNF, гіпометаболізму в префронтальній зоні та гіпокампі в осіб, які вживають алкоголь без залежності. Це свідчить про існування спільного патогенетичного ланцюга, в центрі якого – хронічне мікрозапалення, порушення гліальної регуляції та капілярної перфузії, що згодом призводить до прогресуючої нейродегенерації [3, 5, 12–15, 32, 34, 35, 41, 44, 59]. Термін «латентна енцефалопатія» стає доречним у випадках, коли клінічна маніфестація відсутня, але структурно-функціональні зміни вже відбуваються.

Практичне значення нашої моделі полягає у необхідності перегляду поняття «помірного» або «безпечного» вживання алкоголю. Регулярне споживання навіть у малих дозах – наприклад, 3–4 порції на тиждень – може створювати кумулятивний нейротоксичний ефект, особливо у пацієнтів середнього віку з підвищеною чутливістю до порушення капілярної та гліальної регуляції. Це ставить під сумнів універсальність існуючих норм вживання алкоголю та підкреслює необхідність індивідуалізації ризикорієнтованих рекомендацій.

З огляду на вищезазначене, доцільним є формулювання практичних рекомендацій для лікарів первинної ланки, неврологів, психіатрів та лікарів загальної практики. Насамперед слід змінити клінічне уявлення про «безпечне» вживання алкоголю та включати в анамнез оцінку не тільки частоти, а й ритуальності, компенсаторної функції та емоційної залежності від алкоголю. У пацієнтів середнього віку з регулярним помірним вживанням алкоголю рекомендується проводити скринінг когнітивної гнучкості (Stroop Test, Digit Span), мотиваційної ініціативи (опитувальники SHAPS або AES), а також афективного стану (PHQ-9, HADS). У випадку виявлення

This, in turn, leads to disruption of LTP mechanisms in the hippocampus, axonal degradation, reduced synaptic density, and accumulation of glutamate with development of excitotoxicity. Although these changes are not accompanied by dependence or withdrawal syndrome, they have a long-term negative effect on cognitive performance, motivation, and the ability for emotional self-regulation.

The clinical invisibility of SNS is one of the greatest challenges for modern diagnosis. Patients with this syndrome maintain social adaptation, perform professional functions, do not have acute complaints, but demonstrate a gradual loss of motivational initiative, emotional flattening, and increased dependence on ritualized alcohol consumption as a means of stabilizing psycho-emotional state. Such consumption is not interpreted by patients as problematic, which makes timely seeking of help impossible. In this context, the proposed SNS model explains the dissociation between objective structural dysfunction and absence of clinical diagnosis, as well as emphasizes the need for new approaches to early diagnosis – in particular, screening protocols that take into account emotional-motivational changes, neuropsychological markers, and neuroimaging data.

Comparison with current literature confirms the relevance of the identified mechanisms: modern studies describe similar phenomena of microglial activation, decreased BDNF, hypometabolism in the prefrontal area and hippocampus in individuals consuming alcohol without dependence. This indicates the existence of a common pathogenetic chain, at the center of which is chronic microinflammation, disruption of glial regulation and capillary perfusion, which subsequently leads to progressive neurodegeneration [3, 5, 12–15, 32, 34, 35, 41, 44, 59]. The term «latent encephalopathy» becomes appropriate in cases where clinical manifestation is absent, but structural-functional changes are already occurring.

The practical significance of our model lies in the necessity to revise the concept of «moderate» or «safe» alcohol consumption. Regular consumption even in small doses – for example, 3–4 servings per week – can create a cumulative neurotoxic effect, especially in middle-aged patients with increased sensitivity to disruption of capillary and glial regulation. This calls into question the universality of existing alcohol consumption standards and emphasizes the need for individualization of risk-oriented recommendations.

In view of the above, it is advisable to formulate practical recommendations for primary care physicians, neurologists, psychiatrists, and general practitioners. First of all, it is necessary to change the clinical perception of «safe» alcohol consumption and include in the history assessment not only of frequency, but also rituality, compensatory function, and emotional dependence on alcohol. In middle-aged patients with regular moderate alcohol consumption, screening of cognitive flexibility (Stroop Test, Digit Span), motivational initiative (SHAPS or AES questionnaires), as well as affective state (PHQ-9, HADS) is recommended. In case of detection of subclinical deviations, it is advisable to use neuroprotective agents with emphasis on BDNF modulation (e.g., citicoline) [67], antioxidants (alpha-lipoic acid, acetylcysteine) [68], B vitamins [69], and adaptogens [70]. Psychoeducation plays a key role:

субклінічних відхилень варто застосовувати нейропротекторні засоби з акцентом на BDNF-модуляцію (наприклад, цитиколін) [67], антиоксиданти (альфа-ліпоєва кислота, ацетилцистеїн) [68], вітаміни групи В [69] та адаптогени [70]. Ключову роль відіграє психоедукація: пацієнту необхідно пояснити механізм прихованої нейротоксичності та важливість альтернатив емоційної саморегуляції – фізичні вправи, дихальні практики, когнітивно-поведінкові стратегії.

Алгоритм клінічної дії при підозрі на СПН можна умовно поділити на п'ять етапів:

перший – формулювання клінічного припущення на основі характеру вживання алкоголю та наявності емоційно-когнітивних скарг;

другий – проведення базового скринінгу (MMSE, MoCA, опитувальники мотивації та настрою);

третій – за можливості – інструментальна верифікація (оцінка рівня BDNF, fMRI/DTI, P300);

четвертий – комплексне інформування пацієнта, модифікація стилю життя, призначення підтримувальної терапії;

п'ятий – динамічне спостереження з повторною нейропсихологічною оцінкою через 6–12 місяців.

У разі поглиблення симптоматики необхідне залучення мультидисциплінарної команди за участю невролога, психотерапевта, а за потреби – реабілітолога.

У подальших дослідженнях доцільно застосовувати кількісні нейропсихологічні шкали, біомаркери гліальної активації, транскрепну магнітну стимуляцію та візуалізаційні методи (fMRI, DTI), що дозволяють виявити порушення на доклінічному рівні. Особливу увагу слід приділити превентивним і терапевтичним стратегіям – включаючи застосування BDNF-модуляторів, антиоксидантів та програм психоедукації, спрямованих на раннє усвідомлення потенційної шкоди навіть низькодозового споживання алкоголю.

it is necessary to explain to the patient the mechanism of hidden neurotoxicity and the importance of alternatives for emotional self-regulation – physical exercise, breathing practices, cognitive-behavioral strategies.

The clinical action algorithm in suspected SNS can be conditionally divided into five stages:

first – formulation of a clinical assumption based on the pattern of alcohol consumption and presence of emotional-cognitive complaints;

second – conducting basic screening (MMSE, MoCA, motivation and mood questionnaires);

third – if possible – instrumental verification (BDNF level assessment, fMRI/DTI, P300);

fourth – comprehensive patient education, lifestyle modification, prescribing maintenance therapy;

fifth – dynamic observation with repeat neuropsychological assessment in 6–12 months.

In case of symptom worsening, involvement of a multidisciplinary team including neurologist, psychotherapist, and if necessary – rehabilitator is required.

In further studies, it is advisable to apply quantitative neuropsychological scales, biomarkers of glial activation, transcranial magnetic stimulation, and imaging methods (fMRI, DTI), which allow detection of disturbances at the preclinical level. Special attention should be paid to preventive and therapeutic strategies – including the use of BDNF modulators, antioxidants, and psychoeducation programs aimed at early awareness of the potential harm of even low-dose alcohol consumption.

ВИСНОВКИ

Отримані результати дозволяють виокремити синдром прихованої нейротоксичності як окремий підтип алкоголь-індукованої енцефалопатії, що формується в умовах регулярного помірного вживання алкоголю без клінічної залежності. СПН характеризується субклінічними когнітивними та афективними порушеннями, зниженням нейропластичності та дисфункцією нейрогліокапілярної взаємодії. Виявлені зміни залишаються поза межами традиційної діагностики, однак мають потенційно прогресуючий характер. Це підкреслює необхідність перегляду сучасних уявлень про «безпечне» вживання алкоголю, а також потребу в розробці інструментів раннього виявлення та профілактики латентної алкогольної нейротоксичності.

CONCLUSIONS

The obtained results allow distinguishing Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS) as a separate subtype of alcohol-induced encephalopathy that develops under conditions of regular moderate alcohol consumption without clinical dependence. SNS is characterized by subclinical cognitive and affective impairments, reduced neuroplasticity, and dysfunction of the neuro-glio-capillary interaction. The identified changes remain beyond the scope of traditional diagnostics but have a potentially progressive nature. This emphasizes the need to revise current concepts of «safe» alcohol consumption, as well as the necessity to develop tools for early detection and prevention of latent alcohol neurotoxicity.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kril J.J., Halliday G.M., Svoboda M.D., Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience*. 1997. Vol. 79, № 4. P. 983–998. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00083-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00083-3)
2. Karoly H.C., Kirk-Provencher K.T., Schacht J.P., Gowin J.L. Alcohol and brain structure across the lifespan: A systematic review of large-scale neuroimaging studies. *Addiction Biology*. 2024. Vol. 29, № 9. P. e13439. DOI: <https://doi.org/10.1111/adb.13439>

REFERENCES

1. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience*. 1997;79(4):983–98. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00083-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00083-3)
2. Karoly HC, Kirk-Provencher KT, Schacht JP, Gowin JL. Alcohol and brain structure across the lifespan: A systematic review of large-scale neuroimaging studies. *Addiction Biol*. 2024;29(9):e13439. DOI: <https://doi.org/10.1111/adb.13439>

3. Sullivan E.V., Zhao Q., Pohl K.M., Zahr N.M., Pfefferbaum A. Attenuated cerebral blood flow in frontolimbic and insular cortices in Alcohol Use Disorder: Relation to working memory. *Journal of Psychiatric Research*. 2021. Vol. 136. P. 140–148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.053>
4. Lan L., Wang H., Zhang X., Shen Q., Li X., He L., Rong X., Peng J., Mo J., Peng Y. Chronic exposure of alcohol triggers microglia-mediated synaptic elimination inducing cognitive impairment. *Experimental Neurology*. 2022. Vol. 353. P. 114061. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114061>
5. Marshall S.A., McClain J.A., Wooden J.I., Nixon K. Microglia dystrophy following binge-like alcohol exposure in adolescent and adult male rats *Frontiers in Neuroanatomy*. 2020. Vol. 14. P. 52. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00052>
6. Valenzuela C.F. Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health and Research World*. 1997. Vol. 21, № 2. P. 144–148.
7. Holahan C.J., Moos R.H., Holahan C.K., Cronkite R.C., Randall P.K. Drinking to cope, emotional distress and alcohol use and abuse: a ten-year model. *Journal of Studies on Alcohol*. 2001. Vol. 62, № 2. P. 190–198. DOI: <https://doi.org/10.15288/jsa.2001.62.190>
8. DiBello A.M., Miller M.B., Young C.M., Neighbors C., Lindgren K.P. Explicit drinking identity and alcohol problems: The mediating role of drinking to cope. *Addictive Behaviors*. 2018. Vol. 76. P. 88–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.07.031>
9. Becker H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017. Vol. 122. P. 115–126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.028>
10. Sari Y., Johnson V.R., Weedman J.M. Role of the serotonergic system in alcohol dependence: from animal models to clinics. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2011. Vol. 98. P. 401–443. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385506-0.00010-7>
11. Trantham-Davidson H., Burnett E.J., Gass J.T., Lopez M.F., Mulholland P.J., Centanni S.W., Floresco S.B., Chandler L.J. Chronic alcohol disrupts dopamine receptor activity and the cognitive function of the medial prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*. 2014. Vol. 34, № 10. P. 3706–3718. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0623-13.2014>
12. Vallés S.L., Blanco A.M., Pascual M., Guerri C. Chronic ethanol treatment enhances inflammatory mediators and cell death in the brain and in astrocytes. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*. 2004. Vol. 14, № 4. P. 365–371. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00079.x>
13. Carrino D., Branca J.J.V., Becatti M., Paternostro F., Morucci G., Gulisano M., Di Cesare Mannelli L., Pacini A. Alcohol-induced blood-brain barrier impairment: an in vitro study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, № 5. P. 2683. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052683>
14. Seifritz E., Bilecen D., Hänggi D., Haselhorst R., Radü E.W., Wetzel S., Seelig J., Scheffler K. Effect of ethanol on BOLD response to acoustic stimulation: implications for neuropharmacological fMRI. *Psychiatry Research*. 2000. Vol. 99, № 1. P. 1–13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(00\)00054-8](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00054-8)
15. Haorah J., Knipe B., Leibhart J., Ghorpade A., Persidsky Y. Alcohol-induced oxidative stress in brain endothelial cells causes blood-brain barrier dysfunction. *Journal of Leukocyte Biology*. 2005. Vol. 78, № 6. P. 1223–1232. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0605340>
16. Downer B., Jiang Y., Zanjani F., Fardo D. Effects of alcohol consumption on cognition and regional brain volumes among older adults. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2015. Vol. 30, № 4. P. 364–374. DOI: <https://doi.org/10.1177/1533317514549411>
17. Sheinerman K.S., Umansky S.R. Early detection of neurodegenerative diseases: circulating brain-enriched microRNA. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*. 2013. Vol. 12, № 1. P. 1–2. DOI: <https://doi.org/10.4161/cc.23067>
18. Topiwala A., Allan C.L., Valkanova V., Zsoldos E., Filippini N., Sexton C., Mahmood A., Fooks P., Singh-Manoux A., Mackay C.E., Kivimäki M., Ebmeier K.P. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2017. Vol. 357. P. j2353. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2353>
19. Haynes J.C., Farrell M., Singleton N., Meltzer H., Araya R., Lewis G., Wiles N.J. Alcohol consumption as a risk factor for anxiety and depression: results from the longitudinal follow-up of the National Psychiatric Morbidity Survey. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2005. Vol. 187. P. 544–551. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.544>
20. Bondarenko Y., Petrova O., Kauk O., Zelenska K. Neuroplasticity of the brain and modern pedagogical approaches to foreign language learning: overcoming age barriers, stimulating cognitive functions, and improving pronunciation. *Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»*. 2025. (February 14, 2025; Boston, USA). P. 371–378. DOI: <https://doi.org/10.36074/logos-14.02.2025.080>
21. Sun L., Xu H., Zhang J., Li W., Nie J., Qiu Q., Liu Y., Fang Y., Yang Z., Li X., Xiao S. Alcohol consumption and subclinical findings on cognitive function, biochemical indexes, and cortical anatomy in cognitively normal aging Han Chinese population. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018. Vol. 10. P. 182. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00182>
3. Sullivan EV, Zhao Q, Pohl KM, Zahr NM, Pfefferbaum A. Attenuated cerebral blood flow in frontolimbic and insular cortices in Alcohol Use Disorder: Relation to working memory. *Journal of Psychiatric Research*. 2021;136:140–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.053>
4. Lan L, Wang H, Zhang X, Shen Q, Li X, He L, et al. Chronic exposure of alcohol triggers microglia-mediated synaptic elimination inducing cognitive impairment. *Experimental Neurology*. 2022;353:114061. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114061>
5. Marshall SA, McClain JA, Wooden JI, Nixon K. Microglia dystrophy following binge-like alcohol exposure in adolescent and adult male rats. *Front Neuroanat*. 2020;14:52. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00052>
6. Valenzuela CF. Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health Res World*. 1997;21(2):144–8.
7. Holahan CJ, Moos RH, Holahan CK, Cronkite RC, Randall PK. Drinking to cope, emotional distress and alcohol use and abuse: a ten-year model. *Journal of Studies on Alcohol*. 2001;62(2):190–8. DOI: <https://doi.org/10.15288/jsa.2001.62.190>
8. DiBello AM, Miller MB, Young CM, Neighbors C, Lindgren KP. Explicit drinking identity and alcohol problems: The mediating role of drinking to cope. *Addictive Behaviors*. 2018;76:88–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.07.031>
9. Becker HC. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017;122:115–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.028>
10. Sari Y, Johnson VR, Weedman JM. Role of the serotonergic system in alcohol dependence: from animal models to clinics. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2011;98:401–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385506-0.00010-7>
11. Trantham-Davidson H, Burnett EJ, Gass JT, Lopez MF, Mulholland PJ, Centanni SV, et al. Chronic alcohol disrupts dopamine receptor activity and the cognitive function of the medial prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*. 2014;34(10):3706–18. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0623-13.2014>
12. Vallés SL, Blanco AM, Pascual M, Guerri C. Chronic ethanol treatment enhances inflammatory mediators and cell death in the brain and in astrocytes. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*. 2004;14(4):365–71. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00079.x>
13. Carrino D, Branca JJV, Becatti M, Paternostro F, Morucci G, Gulisano M, et al. Alcohol-induced blood-brain barrier impairment: an in vitro study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(5):2683. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052683>
14. Seifritz E, Bilecen D, Hänggi D, Haselhorst R, Radü EW, Wetzel S, et al. Effect of ethanol on BOLD response to acoustic stimulation: implications for neuropharmacological fMRI. *Psychiatry Research*. 2000;99(1):1–13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(00\)00054-8](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00054-8)
15. Haorah J, Knipe B, Leibhart J, Ghorpade A, Persidsky Y. Alcohol-induced oxidative stress in brain endothelial cells causes blood-brain barrier dysfunction. *Journal of Leukocyte Biology*. 2005;78(6):1223–32. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0605340>
16. Downer B, Jiang Y, Zanjani F, Fardo D. Effects of alcohol consumption on cognition and regional brain volumes among older adults. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2015;30(4):364–74. DOI: <https://doi.org/10.1177/1533317514549411>
17. Sheinerman KS, Umansky SR. Early detection of neurodegenerative diseases: circulating brain-enriched microRNA. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*. 2013;12(1):1–2. DOI: <https://doi.org/10.4161/cc.23067>
18. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos E, Filippini N, Sexton C, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2017;357:j2353. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2353>
19. Haynes JC, Farrell M, Singleton N, Meltzer H, Araya R, Lewis G, et al. Alcohol consumption as a risk factor for anxiety and depression: results from the longitudinal follow-up of the National Psychiatric Morbidity Survey. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2005;187:544–51. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.544>
20. Bondarenko Y, Petrova O, Kauk O, Zelenska K. Neuroplasticity of the brain and modern pedagogical approaches to foreign language learning: overcoming age barriers, stimulating cognitive functions, and improving pronunciation. *Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»*. 2025 Feb 14;371–8. DOI: <https://doi.org/10.36074/logos-14.02.2025.080>
21. Sun L, Xu H, Zhang J, Li W, Nie J, Qiu Q, et al. Alcohol consumption and subclinical findings on cognitive function, biochemical indexes, and cortical anatomy in cognitively normal aging Han Chinese population. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:182. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00182>

22. Zahr N.M., Pfefferbaum A. Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results in humans and animal models. *Alcohol Research: Current Reviews*. 2017. Vol. 38, № 2. P. 183–206.
23. Reas E.T., Laughlin G.A., Kritz-Silverstein D., Barrett-Connor E., McEvoy L.K. Moderate, regular alcohol consumption is associated with higher cognitive function in older community-dwelling adults. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2016. Vol. 3, № 2. P. 105–113. DOI: <https://doi.org/10.14283/jpad.2016.89>
24. Green A., Garrick T., Sheedy D., Blake H., Shores E.A., Harper C. The effect of moderate to heavy alcohol consumption on neuropsychological performance as measured by the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2010. Vol. 34, № 3. P. 443–450. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01108.x>
25. McKenna B.S., Anthenelli R.M., Smith T.L., Schuckit M.A. Low versus high level of response to alcohol affects amygdala functional connectivity during processing of emotional stimuli. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2022. Vol. 46, № 1. P. 66–76. DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.14744>
26. Meda S.A., Hawkins K.A., Dager A.D., Tennen H., Khadka S., Austad C.S., Wood R.M., Raskin S., Fallahi C.R., Pearson G.D. Longitudinal effects of alcohol consumption on the hippocampus and parahippocampus in college students. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2018. Vol. 3, № 7. P. 610–617. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.02.006>
27. Ma J., Xiong F., Li Z., Dong G., Sun X., Yin W., Cai H. The effect of chronic alcohol exposure on spatial memory and BDNF-TrkB-PLC γ 1 signaling in the hippocampus of male and female mice. *Heliyon*. 2023. Vol. 9, № 6. P. e16660. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16660>
28. Mayhugh R.E., Moussa M.N., Simpson S.L., Lyday R.G., Burdette J.H., Porrino L.J., Laurienti P.J. Moderate-heavy alcohol consumption lifestyle in older adults is associated with altered central executive network community structure during cognitive task. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 8. P. e0160214. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160214>
29. Carlson E.R., Guerin S.P., Nixon K., Fonken L.K. The neuroimmune system – where aging and excess alcohol intersect. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*. 2023. Vol. 107. P. 153–167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2022.08.009>
30. Shin S.K., Kaiser E.E., West F.D. Alcohol-induced brain and liver damage: advantages of a porcine alcohol use disorder model. *Frontiers in Physiology*. 2021. Vol. 11. P. 592950. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.592950>
31. Wei J., Qin L., Fu Y., Dai Y., Wen Y., Xu S. Long-term consumption of alcohol exacerbates neural lesions by destroying the functional integrity of the blood-brain barrier. *Drug and Chemical Toxicology*. 2022. Vol. 45, № 1. P. 231–238. DOI: <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1681444>
32. Lima Giacobbo B., Doorduyn J., Klein H.C., Dierckx R.A.J.O., Bromberg E., de Vries E.F.J. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*. 2019. Vol. 56, № 5. P. 3295–3312. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>
33. Kasai H. Unraveling the mysteries of dendritic spine dynamics: five key principles shaping memory and cognition. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*. 2023. Vol. 99, № 8. P. 254–305. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab.99.018>
34. Charlton T., Prowse N., McFee A., Heiratfar N., Fortin T., Paquette C., Hayley S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has direct anti-inflammatory effects on microglia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2023. Vol. 17. P. 1188672. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1188672>
35. Wu S.Y., Pan B.S., Tsai S.F., Chiang Y.T., Huang B.M., Mo F.E., Kuo Y.M. BDNF reverses aging-related microglial activation. *Journal of Neuroinflammation*. 2020. Vol. 17, № 1. P. 210. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01887-1>
36. Kraft A.D., Harry G.J. Features of microglia and neuroinflammation relevant to environmental exposure and neurotoxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011. Vol. 8, № 7. P. 2980–3018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph8072980>
37. Ramey T., Regier P.S. Cognitive impairment in substance use disorders. *CNS Spectrums*. 2019. Vol. 24, № 1. P. 102–113. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852918001426>
38. Sachdeva A., Chandra M., Choudhary M., Dayal P., Anand K.S. Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: a review study. *International Journal of High Risk Behaviors & Addiction*. 2016. Vol. 5, № 3. P. e27976. DOI: <https://doi.org/10.5812/ijhrba.27976>
39. Vore A.S., Deak T. Alcohol, inflammation, and blood-brain barrier function in health and disease across development. *International Review of Neurobiology*. 2022. Vol. 161. P. 209–249. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2021.06.009>
40. Bachtell R.K., Jones J.D., Heinzerling K.G., Beardsley P.M., Comer S.D. Glial and neuroinflammatory targets for treating substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*. 2017. Vol. 180. P. 156–170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.003>
41. Lundgaard I., Wang W., Eberhardt A., et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. P. 2246. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20424-y>
22. Zahr NM, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results in humans and animal models. *Alcohol Research: Current Reviews*. 2017;38(2):183–206.
23. Reas ET, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, McEvoy LK. Moderate, regular alcohol consumption is associated with higher cognitive function in older community-dwelling adults. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2016;3(2):105–13. DOI: <https://doi.org/10.14283/jpad.2016.89>
24. Green A, Garrick T, Sheedy D, Blake H, Shores EA, Harper C. The effect of moderate to heavy alcohol consumption on neuropsychological performance as measured by the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2010;34(3):443–50. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01108.x>
25. McKenna BS, Anthenelli RM, Smith TL, Schuckit MA. Low versus high level of response to alcohol affects amygdala functional connectivity during processing of emotional stimuli. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2022;46(1):66–76. DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.14744>
26. Meda SA, Hawkins KA, Dager AD, Tennen H, Khadka S, Austad CS, et al. Longitudinal effects of alcohol consumption on the hippocampus and parahippocampus in college students. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2018;3(7):610–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.02.006>
27. Ma J, Xiong F, Li Z, Dong G, Sun X, Yin W, et al. The effect of chronic alcohol exposure on spatial memory and BDNF-TrkB-PLC γ 1 signaling in the hippocampus of male and female mice. *Heliyon*. 2023;9(6):e16660. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16660>
28. Mayhugh RE, Moussa MN, Simpson SL, Lyday RG, Burdette JH, Porrino LJ, et al. Moderate-heavy alcohol consumption lifestyle in older adults is associated with altered central executive network community structure during cognitive task. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160214. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160214>
29. Carlson ER, Guerin SP, Nixon K, Fonken LK. The neuroimmune system – where aging and excess alcohol intersect. *Alcohol*. 2023;107:153–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2022.08.009>
30. Shin SK, Kaiser EE, West FD. Alcohol induced brain and liver damage: advantages of a porcine alcohol use disorder model. *Frontiers in Physiology*. 2021;11:592950. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.592950>
31. Wei J, Qin L, Fu Y, Dai Y, Wen Y, Xu S. Long-term consumption of alcohol exacerbates neural lesions by destroying the functional integrity of the blood-brain barrier. *Drug and Chemical Toxicology*. 2022;45(1):231–8. DOI: <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1681444>
32. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*. 2019;56(5):3295–312. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>
33. Kasai H. Unraveling the mysteries of dendritic spine dynamics: five key principles shaping memory and cognition. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*. 2023;99(8):254–305. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab.99.018>
34. Charlton T, Prowse N, McFee A, Heiratfar N, Fortin T, Paquette C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has direct anti-inflammatory effects on microglia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2023;17:1188672. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1188672>
35. Wu SY, Pan BS, Tsai SF, Chiang YT, Huang BM, Mo FE, et al. BDNF reverses aging-related microglial activation. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17(1):210. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01887-1>
36. Kraft AD, Harry GJ. Features of microglia and neuroinflammation relevant to environmental exposure and neurotoxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011;8(7):2980–3018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph8072980>
37. Ramey T, Regier PS. Cognitive impairment in substance use disorders. *CNS Spectrums*. 2019;24(1):102–13. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852918001426>
38. Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M, Dayal P, Anand KS. Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: a review study. *International Journal of High Risk Behaviors & Addiction*. 2016;5(3):e27976. DOI: <https://doi.org/10.5812/ijhrba.27976>
39. Vore AS, Deak T. Alcohol, inflammation, and blood-brain barrier function in health and disease across development. *International Review of Neurobiology*. 2022;161:209–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2021.06.009>
40. Bachtell RK, Jones JD, Heinzerling KG, Beardsley PM, Comer SD. Glial and neuroinflammatory targets for treating substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*. 2017;180:156–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.003>
41. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Scientific Reports*. 2018;8:2246. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20424-y>

42. Lee M.R., Ruby C.L., Hinton D.J., Choi S., Adams C.A., Young Kang N., Choi D.S. Striatal adenosine signaling regulates EAAT2 and astrocytic AQP4 expression and alcohol drinking in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2013. Vol. 38, № 3. P. 437–445. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.198>
43. Marshall S.A., McClain J.A., Kelso M.L., Hopkins D.M., Pauly J.R., Nixon K. Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: the importance of microglia phenotype. *Neurobiology of Disease*. 2013. Vol. 54. P. 239–251. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.12.016>
44. Anand S.K., Ahmad M.H., Sahu M.R., Subba R., Mondal A.C. Detrimental effects of alcohol-induced inflammation on brain health: from neurogenesis to neurodegeneration. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2023. Vol. 43, № 5. P. 1885–1904. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01308-2>
45. Kim Y., Cho A.Y., Kim H.C., Ryu D., Jo S.A., Jung Y.S. Effects of natural polyphenols on oxidative stress-mediated blood-brain barrier dysfunction. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2022. Vol. 11, № 2. P. 197. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11020197>
46. Takata F., Nakagawa S., Matsumoto J., Dohgu S. Blood-brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation: understanding of cellular events in brain microvascular endothelial cells for prevention and treatment of BBB dysfunction. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021. Vol. 15. P. 661838. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.661838>
47. Hay J.R., Johnson V.E., Young A.M., Smith D.H., Stewart W. Blood-brain barrier disruption is an early event that may persist for many years after traumatic brain injury in humans. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2015. Vol. 74, № 12. P. 1147–1157. DOI: <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000261>
48. Zbesko J.C., Nguyen T.V., Yang T., Frye J.B., Hussain O., Hayes M., Chung A., Day W.A., Stepanovic K., Krumberger M., Mona J., Longo F.M., Doyle K.P. Glial scars are permeable to the neurotoxic environment of chronic stroke infarcts. *Neurobiology of Disease*. 2018. Vol. 112. P. 63–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.01.007>
49. Crews F.T., Lawrimore C.J., Walter T.J., Coleman L.G. Jr. The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology*. 2017. Vol. 122. P. 56–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.031>
50. Luissint A.C., Artus C., Glacial F., Ganeshamoorthy K., Couraud P.O. Tight junctions at the blood brain barrier: physiological architecture and disease-associated dysregulation. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2012. Vol. 9, № 1. P. 23. DOI: <https://doi.org/10.1186/2045-8118-9-23>
51. Kornhuber J., Kaiserauer C.H., Kornhuber A.W., Kornhuber M.E. Alcohol consumption and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in man. *Neuroscience Letters*. 1987. Vol. 79, № 1–2. P. 218–222. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90700-2](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90700-2)
52. van der Heide F.C.T., Eussen S.J.P.M., Houben A.J.H.M., Henry R.M.A., Kroon A.A., van der Kallen C.J.H., Dagnelie P.C., van Dongen M.C.J.M., Berendschot T.T.J.M., Schouten J.S.A.G., Webers C.A.B., van Greevenbroek M.M.J., Wesselius A., Schalkwijk C.G., Koster A., Jansen J.F.A., Backes W.H., Beulens J.W.J., Stehouwer C.D.A. Alcohol consumption and microvascular dysfunction: a J-shaped association. *The Maastricht Study Cardiovascular Diabetology*. 2023. Vol. 22, № 1. P. 67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01783-x>
53. Yu H., Wang C., Wang X., Wang H., Zhang C., You J., Wang P., Feng C., Xu G., Zhao R., Wu X., Zhang G. Long-term exposure to ethanol downregulates tight junction proteins through the protein kinase C α signaling pathway in human cerebral microvascular endothelial cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017. Vol. 14, № 5. P. 4789–4796. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5180>
54. Bondarenko Y., Kulyk D., Kauk O. Cognitive impairment after the hemorrhagic and ischemic stroke: is it possible to minimize its development already in intensive care? *Grail of Science*. 2025. № 51. P. 862–876. DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.18.04.2025.116>
55. Bondarenko Y., Kulyk D., Kauk O. Amnesia after the hemorrhagic and ischemic stroke: is it possible to minimize its development already in intensive care? *Grail of Science*. 2025. № 51. P. 829–847. DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.18.04.2025.114>
56. Monnig M.A., Caprihan A., Yeo R.A., Gasparovic C., Ruhl D.A., Lysne P., Bogenschutz M.P., Hutchison K.E., Thoma R.J. Diffusion tensor imaging of white matter networks in individuals with current and remitted alcohol use disorders and comorbid conditions. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*. 2013. Vol. 27, № 2. P. 455–465. DOI: <https://doi.org/10.1037/a0027168>
57. Pfefferbaum A., Rosenbloom M., Rohlfing T., Sullivan E.V. Degradation of association and projection white matter systems in alcoholism detected with quantitative fiber tracking. *Biological Psychiatry*. 2009. Vol. 65, № 8. P. 680–690. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.039>
58. Lücke C., Heidegger T., Röhrner M., Toennes S.W., Krivanekova L., Müller-Dahlhaus F., Ziemann U. Deleterious effects of a low amount of ethanol on LTP-like plasticity in human cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2014. Vol. 39, № 6. P. 1508–1518. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2013.350>
42. Lee MR, Ruby CL, Hinton DJ, Choi S, Adams CA, Young Kang N, et al. Striatal adenosine signaling regulates EAAT2 and astrocytic AQP4 expression and alcohol drinking in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(3):437–45. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.198>
43. Marshall SA, McClain JA, Kelso ML, Hopkins DM, Pauly JR, Nixon K. Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: the importance of microglia phenotype. *Neurobiology of Disease*. 2013;54:239–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.12.016>
44. Anand SK, Ahmad MH, Sahu MR, Subba R, Mondal AC. Detrimental effects of alcohol-induced inflammation on brain health: from neurogenesis to neurodegeneration. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2023;43(5):1885–904. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01308-2>
45. Kim Y, Cho AY, Kim HC, Ryu D, Jo SA, Jung YS. Effects of natural polyphenols on oxidative stress-mediated blood-brain barrier dysfunction. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2022;11(2):197. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11020197>
46. Takata F, Nakagawa S, Matsumoto J, Dohgu S. Blood-brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation: understanding of cellular events in brain microvascular endothelial cells for prevention and treatment of BBB dysfunction. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021;15:661838. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.661838>
47. Hay JR, Johnson VE, Young AM, Smith DH, Stewart W. Blood-brain barrier disruption is an early event that may persist for many years after traumatic brain injury in humans. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2015;74(12):1147–57. DOI: <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000261>
48. Zbesko JC, Nguyen TV, Yang T, Frye JB, Hussain O, Hayes M, et al. Glial scars are permeable to the neurotoxic environment of chronic stroke infarcts. *Neurobiology of Disease*. 2018;112:63–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.01.007>
49. Crews FT, Lawrimore CJ, Walter TJ, Coleman LG Jr. The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology*. 2017;122:56–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.031>
50. Luissint AC, Artus C, Glacial F, Ganeshamoorthy K, Couraud PO. Tight junctions at the blood brain barrier: physiological architecture and disease-associated dysregulation. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2012;9(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/2045-8118-9-23>
51. Kornhuber J, Kaiserauer CH, Kornhuber AW, Kornhuber ME. Alcohol consumption and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in man. *Neuroscience Letters*. 1987;79(1–2):218–22. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90700-2](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90700-2)
52. van der Heide FCT, Eussen SJPM, Houben AJHM, Henry RMA, Kroon AA, van der Kallen CJH, et al. Alcohol consumption and microvascular dysfunction: a J-shaped association. *The Maastricht Study Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01783-x>
53. Yu H, Wang C, Wang X, Wang H, Zhang C, You J, et al. Long-term exposure to ethanol downregulates tight junction proteins through the protein kinase C α signaling pathway in human cerebral microvascular endothelial cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(5):4789–96. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5180>
54. Bondarenko Y, Kulyk D, Kauk O. Cognitive impairment after the hemorrhagic and ischemic stroke: is it possible to minimize its development already in intensive care? *Grail of Science*. 2025;(51):862–76. (in Ukrainian) DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.18.04.2025.116>
55. Bondarenko Y, Kulyk D, Kauk O. Amnesia after the hemorrhagic and ischemic stroke: is it possible to minimize its development already in intensive care? *Grail of Science*. 2025;(51):829–47. (in Ukrainian) DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.18.04.2025.114>
56. Monnig MA, Caprihan A, Yeo RA, Gasparovic C, Ruhl DA, Lysne P, et al. Diffusion tensor imaging of white matter networks in individuals with current and remitted alcohol use disorders and comorbid conditions. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*. 2013;27(2):455–65. DOI: <https://doi.org/10.1037/a0027168>
57. Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Rohlfing T, Sullivan EV. Degradation of association and projection white matter systems in alcoholism detected with quantitative fiber tracking. *Biological Psychiatry*. 2009;65(8):680–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.039>
58. Lücke C, Heidegger T, Röhrner M, Toennes SW, Krivanekova L, Müller-Dahlhaus F, et al. Deleterious effects of a low amount of ethanol on LTP-like plasticity in human cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(6):1508–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2013.350>

59. Shafiee A, Jafarabady K, Rafiei M.A., Beiky M., Seighali N., Golpayegani G., Jalali M., Soltani Abhari F., Arabzadeh Bahri R., Safari O., Bakhtiyari M., Alirezaei A. Effect of alcohol on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) blood levels: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, № 1. P. 17554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44798-w>
60. McClain J.A., Nixon K. Alcohol induces parallel changes in hippocampal histone H3 phosphorylation and c-Fos protein expression in male rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016. Vol. 40, № 1. P. 102–112. DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.12933>
61. Sakharkar A.J., Vetreno R.P., Zhang H., Kokare D.M., Crews F.T., Pandey S.C. A role for histone acetylation mechanisms in adolescent alcohol exposure-induced deficits in hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis markers in adulthood. *Brain Structure & Function*. 2016. Vol. 221, № 9. P. 4691–4703. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1196-y>
62. Macht V., Crews F.T., Vetreno R.P. Neuroimmune and epigenetic mechanisms underlying persistent loss of hippocampal neurogenesis following adolescent intermittent ethanol exposure. *Current Opinion in Pharmacology*. 2020. Vol. 50. P. 9–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.10.007>
63. Mira R.G., Lira M., Tapia-Rojas C., Rebolledo D.L., Quintanilla R.A., Cerpa W. Effect of alcohol on hippocampal-dependent plasticity and behavior: role of glutamatergic synaptic transmission. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2020. Vol. 13. P. 288. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00288>
64. Seemiller L.R., Flores-Cuadra J., Griffith K.R., Smith G.C., Crowley N.A. Alcohol and stress exposure across the lifespan are key risk factors for Alzheimer's disease and cognitive decline. *Neurobiology of Stress*. 2024. Vol. 29. P. 100605. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2024.100605>
65. Grandjean J., Duque J. A TMS study of preparatory suppression in binge drinkers. *NeuroImage: Clinical*. 2020. Vol. 28. P. 102383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102383>
66. Yan Z., Yingjie Z., Na A., Qi Q., Wei L., Wenzheng W., Lin S., Shifu X. The effects of light-to-moderate alcohol consumption on the cognitive function of community nondemented male elderly: a cohort study. *Behavioural Neurology*. 2021. Vol. 2021. P. 5681913. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5681913>
67. P. A., Rengarajan S., Venkatachalam S., Pattabi S., Jones S, K P, Krishna V., Prasanth K. Neuroprotection by cerebrolysin and citicoline through the upregulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the affected neural cells: a preliminary clue obtained through an in vitro study. *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 2. P. e54665. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.54665>
68. Gomes B.A.Q., Santos S.M.D., Gato L.D.S., Espíndola K.M.M., Silva R.K.M.D., Davis K., Navegantes-Lima K.C., Burbano R.M.R., Romão P.R.T., Coleman M.D., Monteiro M.C. Alpha-lipoic acid reduces neuroinflammation and oxidative stress induced by dapsone in an animal model. *Nutrients*. 2025. Vol. 17, № 5. P. 791. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu17050791>
69. Kennedy D.O. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients*. 2016. Vol. 8, № 2. P. 68. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
70. Hovhannisyan A., Nylander M., Wikman G., Panossian A. Efficacy of adaptogenic supplements on adapting to stress: a randomized, controlled trial. *Journal of Athletic Enhancement*. 2015. Vol. 4. P. 4. DOI: <https://doi.org/10.4172/2324-9080.1000205>
59. Shafiee A, Jafarabady K, Rafiei MA, Beiky M, Seighali N, Golpayegani G, et al. Effect of alcohol on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) blood levels: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2023;13(1):17554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44798-w>
60. McClain JA, Nixon K. Alcohol induces parallel changes in hippocampal histone H3 phosphorylation and c-Fos protein expression in male rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016;40(1):102–12. <https://doi.org/10.1111/acer.12933>
61. Sakharkar AJ, Vetreno RP, Zhang H, Kokare DM, Crews FT, Pandey SC. A role for histone acetylation mechanisms in adolescent alcohol exposure-induced deficits in hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis markers in adulthood. *Brain Structure & Function*. 2016;221(9):4691–703. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1196-y>
62. MachtV, CrewsFT, VetrenoRP. Neuroimmune and epigenetic mechanisms underlying persistent loss of hippocampal neurogenesis following adolescentintermittentethanol exposure. *CurrentOpinioninPharmacology*. 2020;50:9–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.10.007>
63. Mira RG, Lira M, Tapia-Rojas C, Rebolledo DL, Quintanilla RA, Cerpa W. Effect of alcohol on hippocampal-dependent plasticity and behavior: role of glutamatergic synaptic transmission. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2020;13:288. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00288>
64. Seemiller LR, Flores-Cuadra J, Griffith KR, Smith GC, Crowley NA. Alcohol and stress exposure across the lifespan are key risk factors for Alzheimer's disease and cognitive decline. *Neurobiology of Stress*. 2024;29:100605. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2024.100605>
65. Grandjean J, Duque J. A TMS study of preparatory suppression in binge drinkers. *NeuroImage: Clinical*. 2020;28:102383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102383>
66. Yan Z, Yingjie Z, Na A, Qi Q, Wei L, Wenzheng W, et al. The effects of light-to-moderate alcohol consumption on the cognitive function of community nondemented male elderly: a cohort study. *Behavioural Neurology*. 2021;2021:5681913. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5681913>
67. P A, Rengarajan S, Venkatachalam S, Pattabi S, Jones S, K P, et al. Neuroprotection by cerebrolysin and citicoline through the upregulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the affected neural cells: a preliminary clue obtained through an in vitro study. *Cureus*. 2024;16(2):e54665. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.54665>
68. Gomes BAQ, Santos SMD, Gato LDS, Espíndola KMM, Silva RKM, Davis K, et al. Alpha-lipoic acid reduces neuroinflammation and oxidative stress induced by dapsone in an animal model. *Nutrients*. 2025;17(5):791. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu17050791>
69. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
70. Hovhannisyan A, Nylander M, Wikman G, Panossian A. Efficacy of adaptogenic supplements on adapting to stress: a randomized, controlled trial. *Journal of Athletic Enhancement*. 2015;4(4):1000205. DOI: <https://doi.org/10.4172/2324-9080.1000205>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальші дослідження феномену синдрому прихованої нейротоксичності мають бути спрямовані на комплексне вивчення його патогенезу, ранньої діагностики та профілактики. У першу чергу необхідна розробка специфічних та чутливих інструментів скринінгу, які дозволять виявляти субклінічні когнітивно-афективні зміни на ранніх етапах, коли відсутні ознаки класичної алкогольної залежності. Особливу увагу слід приділити валідним нейропсихологічним методикам, що оцінюють функції префронтальної кори, інсули, гіпокампа та поясної звивини. Перспективним є також вивчення біохімічних і нейрофізіологічних маркерів, зокрема рівнів BDNF, експресії аквапорину-4, прозапальних цитокинів (IL-1 β , TNF- α , IL-6), а також продуктів оксидативного стресу, які можуть виступати об'єктивними індикаторами початкової нейротоксичної дезорганізації. Не менш важливим є застосування сучасних методів нейровізуалізації (fMRI, DTI, PET) для виявлення мікроструктурних та метаболічних змін у головному мозку при регулярному помірному вживанні алкоголю. Окремий вектор досліджень має бути спрямований на вивчення впливу СПН на емо-

Further research into the phenomenon of Silent Neurotoxicity Syndrome (SNS) should focus on a comprehensive exploration of its pathogenesis, early diagnostics, and preventive strategies. Primarily, it is essential to develop specific and sensitive screening tools capable of detecting subclinical cognitive and affective changes at early stages, even in the absence of classical alcohol dependence. Particular attention should be given to validated neuropsychological methods assessing the functions of the prefrontal cortex, insula, hippocampus, and cingulate gyrus. Promising directions include the study of biochemical and neurophysiological markers such as BDNF levels, aquaporin-4 expression, pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6), and oxidative stress indicators that may serve as objective indicators of early neurotoxic disorganization. Equally important is the application of advanced neuroimaging techniques (fMRI, DTI, PET) to detect microstructural and metabolic brain changes associated with regular moderate alcohol consumption. Another critical research direction involves investigating the impact of SNS on the emotional-motivational domain and personal autonomy, as well

ційно-мотиваційну сферу та особистісну автономію, а також на розробку превентивних стратегій – фармакологічних і поведінкових – для збереження нейропластичного потенціалу у вразливих групах населення. Лонгітудинальні дослідження з оцінкою динаміки когнітивного функціонування, рівня нейротрофічних факторів та змін у структурі мозку дозволять сформувати чітку модель прогресування СПН та впровадити її в сучасну неврологічну практику як окрему нозологічну одиницю.

as developing preventive strategies both pharmacological and behavioral aimed at preserving neuroplastic potential in vulnerable populations. Longitudinal studies evaluating the dynamics of cognitive functioning, neurotrophic factor levels, and structural brain changes will help establish a clear model of SNS progression and promote its recognition as a distinct nosological entity in modern neurological practice.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

The authors of the manuscript consciously declare the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work.

Інформація про фінансування

Funding information

Дослідження не отримувало зовнішнього фінансування. Робота виконана авторами самостійно за власні ресурси.

This research received no external funding. The study was carried out independently by the authors using their own resources.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Бондаренко Ярослав Дмитрович – студент третього медичного факультету Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ydbondarenko.3m21@knmu.edu.ua
моб.: + 38 (066) 867-09-36

Внесок автора: формулювання ідеї, концепції та гіпотези дослідження, збір та аналіз даних, підбір і аналіз літературних джерел, підготовка основного тексту статті, оформлення результатів, написання висновків.

Каук Оксана Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: oi.kauk@knmu.edu.ua
моб.: +38 (099) 561-91-23

Внесок автора: консультації щодо наукового обґрунтування, редагування тексту, рецензування статті.

Bondarenko Yaroslav Dmytrovych – Student of the Third Medical Faculty of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ydbondarenko.3m21@knmu.edu.ua
tel.: + 38 (066) 867-09-36

Author's contribution: formulation of the research idea, concept, and hypothesis; data collection and analysis; selection and review of literature sources; preparation of the main manuscript; presentation of results; drafting of the conclusions.

Kauk Oksana Ivanivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: oi.kauk@knmu.edu.ua
tel.: +38 (099) 561-91-23

Author's contribution: scientific consultation, text editing, article review.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
13.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
20.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
26.05.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025