

Оценка уровня сывороточного BDNF при комплексной реабилитации пациентов с ишемическим инсультом с использованием традиционных подходов к восстановлению моторных функций

Казаков С.Д.¹, Королева Е.С.¹, Бразовская Н.Г.¹, Зайцев А.А.², Иванова С.А.³, Алифирова В.М.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

² Сибирский федеральный научно-клинический центр (СибФНКЦ)
Россия, 636000, г. Северск, ул. Мира, 4

³ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить взаимосвязь между изменением уровня сывороточного BDNF, регрессом моторного дефицита и восстановлением функциональной активности у пациентов с ишемическим инсультом после II этапа медицинской реабилитации.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 49 пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии после I этапа медицинской реабилитации. Группа I ($n = 32$) прошла II этап реабилитации в ранний восстановительный период, группа II ($n = 17$) выписана на амбулаторное наблюдение по месту жительства. Точки наблюдения: 14-е и 90-е сут. Оценочные шкалы: шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), шкала Фугл – Мейера (FMA), модифицированная шкала Рэнкина (mRS). Уровень BDNF в сыворотке крови определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США).

Результаты. Сравнительный анализ исследуемой популяции показал, что пациенты, получавшие моторную реабилитацию в раннем восстановительном периоде, имеют больший регресс неврологического дефицита по шкале Δ NIHSS ($p_{гр.I-II} = 0,043$), более выраженное повышение функциональной активности по шкале Δ mRS ($p_{гр.I-II} = 0,047$) и положительную динамику по шкале FMA ($p_{сут14-90} = 0,003$) в сравнении с пациентами, находившимися на амбулаторном наблюдении. Концентрация BDNF значительно снижалась к концу раннего восстановительного периода у пациентов на амбулаторном наблюдении в группе II ($p_{сут14-90, гр.II} = 0,002$). В группе пациентов, проходивших реабилитацию, напротив, снижения уровня фактора не наблюдалось ($p_{сут14-90, гр.I} = 0,613$).

Заключение. Результаты исследования демонстрируют клиническую эффективность II этапа комплексной реабилитации пациентов в ранний восстановительный период инсульта и дают основание предположить, что успех нейрореабилитации тесно связан с повышением BDNF на фоне ее проведения. Это делает мозговой нейротрофический фактор потенциальным маркером оценки эффективности проводимого восстановительного лечения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, мозговой нейротрофический фактор, реабилитация, ранний восстановительный период, нейропластичность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФ «Разработка научных основ роботизированной нейромиеореабилитации» (соглашение № 18-15-00082 от 25.04.2018).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5961 от 18.06.2018).

Для цитирования: Казаков С.Д., Королева Е.С., Бразовская Н.Г., Зайцев А.А., Иванова С.А., Алифирова В.М. Оценка уровня сывороточного BDNF при комплексной реабилитации пациентов с ишемическим инсультом с использованием традиционных подходов к восстановлению моторных функций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 38–45. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-38-45>.

Assessment of serum BDNF levels in complex rehabilitation of patients with ischemic stroke using traditional approaches to the restoration of motor functions

Kazakov S.D.¹, Koroleva E.S.¹, Brazovskaya N.G.¹, Zaytsev A.A.², Ivanova S.A.³, Alifirova V.M.¹

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medicobiological Agency
4, Mira Str., Seversk, 63600, Russian Federation

³ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences
4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the relationship between changes in serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level, regression of motor deficiency, and restoration of functional activity in patients with ischemic stroke after stage II of medical rehabilitation.

Materials and methods. The study included 49 patients with ischemic stroke in the middle cerebral artery after stage I of medical rehabilitation. Group I ($n = 32$) went through stage II of rehabilitation in the early recovery period, group II ($n = 17$) was discharged for outpatient monitoring at the place of residence. Observation points: day 14 and day 90. Evaluation scales: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Fugle – Meyer Scale (FMA), Modified Rankin Scale (mRS). Serum BDNF levels were determined using a MAGPIX multiplex analyzer (Luminex, USA).

Results. A comparative analysis of the studied population showed that patients who underwent motor rehabilitation in the early recovery period had greater regression of neurologic deficit according to the Δ NIHSS scale ($p_{gr.I-II} = 0.043$), a more pronounced increase in the functional activity on the Δ mRS scale ($p_{gr.I-II} = 0.047$), and positive dynamics according to the FMA scale ($p_{day14-90} = 0.003$) in comparison with patients who received outpatient follow-up. The concentration of BDNF was significantly reduced by the end of the early recovery in the group II ($p_{day14-90,gr.II} = 0.002$). On the contrary, there was no decrease in the level of the BDNF ($p_{day14-90,gr.I} = 0.613$) in the group of patients undergoing rehabilitation.

Conclusion. The results of the study demonstrated the clinical effectiveness of stage II of the comprehensive rehabilitation of patients in the early period of stroke recovery. We can suggest that the success of neurorehabilitation is closely associated with an increase of the BDNF level against the background of its performance. This makes BDNF a potential marker of evaluating the effectiveness of ongoing rehabilitation treatment

Key words: ischemic stroke, brain-derived neurotropic factor, rehabilitation, early recovery period, neuroplasticity.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant No. 18-15-00082.

Conformity with the principles of ethics. All the participants of the study signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 114 of 22.10.2018).

For citation: Kazakov S.D., Koroleva E.S., Brazovskaya N.G., Zaytsev A.A., Ivanova S.A., Alifirova V.M. Assessment of serum BDNF levels in complex rehabilitation of patients with ischemic stroke using traditional approaches to the restoration of motor functions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 38–45. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-38-45>.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт является значимой медико-социальной проблемой во всем мире [1]. Более 50% пациентов, перенесших ишемический инсульт, не способны вернуться к полноценной жизни ввиду сохранения инвалидизирующего неврологического дефицита, который в большинстве случаев обусловлен двигательными нарушениями [2]. В связи с этим успешная реабилитация пациентов, перенесших инсульт, является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [3].

Эффективность моторной реабилитации тесно связана с механизмами нейропластичности – способности нейронов головного мозга к функциональной и структурной реорганизации [4, 5]. В настоящее время активно изучается участие BDNF (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в процессах нейрогенеза, пластичности и нейронного выживания, индуцированных повреждением ткани мозга в условиях церебральной ишемии. BDNF – один из наиболее изученных белков семейства нейротрофинов, способствующий выживанию, росту и дифференцировке клеток коры головного мозга и гиппокампа [5–9]. Кроме того, BDNF вовлечен в процессы, лежащие в основе клеточных механизмов памяти и двигательного обучения [10–12].

Существуют два пути экспрессии BDNF в центральной нервной системе. Первый – нерегулируемый конститутивный путь – ишемический инсульт индуцирует синтез BDNF и экспрессию его рецепторов [13]. Второй – зависимый – экспрессия BDNF возрастает при двигательном обучении в результате многократного повторения, под воздействием сенсорной стимуляции и активации первичной моторной коры. Активно-зависимое высвобождение BDNF играет ключевую роль в синаптической пластичности при моторной реабилитации [5, 14, 15].

Большинство исследований, ставящие перед собой цель изучить взаимоотношение между уровнем BDNF и физическими упражнениями в постинсультном периоде, были проведены на животных. Ряд экспериментальных исследований показал, что различная интенсивность и периодичность физических

нагрузок по-разному влияют на уровень BDNF [16]. Слишком высокая интенсивность и большая частота физических нагрузок могут иметь отрицательный терапевтический эффект после инсульта и замедлять моторное восстановление [17]. Вид физической нагрузки также влияет на концентрацию BDNF. Результаты большинства экспериментальных исследований демонстрируют повышение уровня BDNF на фоне аэробных физических упражнений, в то же время данные о влиянии на уровень BDNF анаэробных функциональных тренировочных сессий противоречивы [18].

Ввиду недостаточности данных об изменении концентрации BDNF на фоне реабилитационных мероприятий после ишемического инсульта, полученных в результате клинических исследований, изучение динамики изменения уровня нейротрофина в зависимости от вида, интенсивности и частоты двигательных тренировок, оценка его влияния на исход инсульта являются актуальными задачами. Решение данных задач позволит ответить на вопросы, возможно ли использовать BDNF для прогнозирования исхода ишемического инсульта и оценки эффективности реабилитационных методик, а также применение каких видов нейрореабилитации является наиболее рациональным.

Цель исследования – оценить взаимосвязь между изменением уровня сывороточного BDNF, регрессом моторного дефицита и восстановлением функциональной активности у пациентов с ишемическим инсультом после II этапа медицинской реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное нерандомизированное сравнительное параллельное исследование с марта 2018 по декабрь 2019 г. В исследование включены пациенты старше 18 лет, подписавшие добровольное информированное согласие (либо согласие было получено от ближайших родственников). Диагноз ишемического инсульта подтвержден данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Критерии исключения: другие поражения центральной и периферической нервной системы; вирус иммунодефицита человека, сифилис,

вирусный гепатит; онкологические заболевания; транзиторная ишемическая атака, геморрагический или повторный ишемический инсульт.

Для каждого участника исследования были проведены сбор анамнеза жизни, оценка неврологического статуса, а также взятие венозной крови для определения уровня сывороточного BDNF. Традиционные подходы к восстановлению двигательных функций на II этапе медицинской реабилитации в Филиале Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии (ТНИИКиФ) ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России включали: локальную воздушную криотерапию на область спастичных мышц, функциональную электростимуляцию мышц, антагонистичным спастичным, ручной классический массаж области паретичных конечностей, лечебную физическую культуру (активно-пассивную гимнастику на столе Bobath, активную гимнастику, ходьбу на беговой дорожке, ходьбу в реабилитационных брусках и по лестнице с регулируемой высотой ступеней).

Специалисты мультидисциплинарной реабилитационной бригады подбирали для пациента адекватную физическую нагрузку, составляя план его мобилизации и реабилитации в зависимости от результатов малонагрузочных функциональных проб, оценки риска падений по шкале Морзе, паттернов постинсультной спастичности, оценки периферической мышечной силы по шкале MRC, спастичности по шкале Ашворта в различных мышечных группах, оценки нарушения иерархического контроля двигательной функции со стороны нервной системы. Продолжительность одной тренировочной сессии – 30 мин, частота – 2 раза/сут с перерывом не менее 2 ч, курс состоял из 20 тренировок. Контроль функционального состояния пациента во время реабилитационных мероприятий проводился по частоте сердечных сокращений, уровню артериального давления, сатурации кислорода в крови.

Период наблюдения – ранний восстановительный (90 сут от начала инсульта). Точки наблюдения: 14-е и 90-е сут. Оценочные шкалы: шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), шкала Фугл – Мейера (Fugl – Meyer Assessment, FMA), модифицированная шкала Рэнкина (mRS) [19]. Содержание BDNF в сыворотке крови определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США) с использованием панели HNDG3MAG-36K производства MILLIPLEX® MAP (Merck, Германия). Полученные результаты выражали в пг/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0. Критический уровень значимости при

проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости). Категориальные признаки описаны в виде абсолютных и относительных (%) частот встречаемости, количественные и порядковые – в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Сравнение двух независимых выборок выполнялось при помощи критерия Манна – Уитни. Для анализа различий в показателях между тремя группами применяли непараметрический критерий Краскелла – Уоллиса с последующим попарным сравнением (поправка Бонферрони на множественные сравнения при выявлении различий). Для сравнения качественных показателей между группами использовался χ^2 критерий Пирсона. С целью оценки внутригрупповой динамики показателей применялся критерий Вилкоксона для зависимых переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследовано 49 пациентов (26 мужчин (53,1%) и 23 женщины (46,9%), средний возраст 65 (59; 68) лет) с острым ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, выписанных из Регионального сосудистого центра Томской областной клинической больницы после I этапа медицинской реабилитации. Популяция разделена на две группы.

Группа 1 ($n = 32$) получала восстановительное лечение на II этапе реабилитации в Филиале ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России. Группа 2 ($n = 17$) выписана на амбулаторное наблюдение по месту жительства. После I этапа медицинской реабилитации суммарный балл оценочных шкал в исследуемой популяции свидетельствовал о неврологическом дефиците средней степени тяжести (NIHSS_{сут14} = 4 (3; 8) балла; FMA_{сут14} = 196 (179; 200) баллов) и умеренному нарушению жизнедеятельности (mRS_{сут14} = 3 (2; 4) балла). Для определения нормы сывороточного BDNF для данной возрастной популяции была создана группа сравнения, состоящая из 50 лиц без инсульта, сопоставимых с исследуемой выборкой по полу, возрасту, факторам риска развития цереброваскулярных заболеваний (табл. 1).

Группы I и II на 14-е сут после инсульта были равнозначны по выраженности неврологического дефицита и функциональной независимости (табл. 2). Пациенты группы I после второго этапа медицинской реабилитации с использованием традиционных подходов к восстановлению двигательных функций конечностей демонстрировали выраженный регресс неврологического дефицита по шкалам NIHSS ($p_{сут14-90} = 0,002$) и FMA ($p_{сут14-90} = 0,003$), а также улучшение функциональной независимости по шкале mRS ($p_{сут14-90} = 0,009$).

Таблица 1

| Клинико-демографическая характеристика популяции | | | | |
|---|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------|
| Показатель | Группа I | Группа II | Группа сравнения | p |
| Средний возраст, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃) | 62 (57; 67) | 66 (61; 68) | 63 (56; 65) | 0,817 |
| Пол: | | | | |
| – муж., абс. (%) | 17 (53%) | 9 (53%) | 29 (58%) | 0,876 |
| – жен., абс. (%) | 15 (47%) | 8 (47%) | 21 (42%) | 0,902 |
| Артериальная гипертония, абс. (%) | 32 (100%) | 17 (100%) | 37 (74%) | 0,914 |
| Длительность АГ, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃) | 11 (10; 15) | 10 (10; 15) | 6 (5; 9) | 0,892 |
| Ишемическая болезнь сердца, абс. (%) | 15 (47%) | 7 (41%) | 11 (22%) | 0,789 |
| Инфаркт миокарда, абс. (%) | 7 (22%) | 4 (23%) | 0 | 0,231 |
| Фибрилляция предсердий, абс. (%) | 5 (15%) | 4 (23%) | 0 | 0,190 |
| Стентирование и искусственные клапаны сердца, абс. (%) | 2 (4%) | 1 (6%) | 0 | 0,380 |
| Ожирение, абс. (%) | 21 (65%) | 13 (76%) | 28 (56%) | 0,785 |
| Дислипидемия, абс. (%) | 27 (84%) | 13 (76%) | 43 (86%) | 0,872 |
| Сахарный диабет, абс. (%) | 8 (25%) | 2 (12%) | 14 (28%) | 0,638 |
| Длительность СД, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃) | 8 (5; 10) | 12 (5; 20) | 7 (4; 10) | 0,742 |
| Курение, абс. (%) | 18 (56%) | 9 (53%) | 32 (64%) | 0,823 |
| Уровень BDNF, 14-е сут, Me (Q ₁ ; Q ₃) | 2768,0 (2009,0; 3652,0) | 2224,0 (1302,0; 4497,0) | 4273,0 (2221,0; 5251,0) | 0,072 |
| Уровень BDNF, 90-е сут, Me (Q ₁ ; Q ₃) | 2175,0 (1730,0; 2739,0) | 881,1 (231,9; 1483,5) ** | 4273,0 (2221,0; 5251,0) | 0,000 |
| Подтип инсульта в соответствии с критериями TOAST: | | | | |
| – атеросклероз крупных артерий, абс. (%) | 5 (16%) | 2 (12%) | | 0,204 |
| – кардиальная эмболия, абс. (%) | 4 (12%) | 5 (29%) | | |
| – окклюзия мелких кровеносных сосудов, абс. (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | | |
| – инсульт неопределенной этиологии, абс. (%) | 23 (72%) | 10 (59%) | | |
| Пораженное полушарие головного мозга: | | | | |
| – правое, абс. (%) | 16 (53%) | 11 (65%) | | 0,401 |
| – левое, абс. (%) | 15 (47%) | 6 (35%) | | |

Значимые различия по сравнению: * с группой I; & с группой сравнения

Таблица 2

| Анализ клинических показателей по шкалам NIHSS, FMA, mRS между группами I и II, Me (Q ₁ ; Q ₃) | | | |
|---|----------------|----------------|--------------------|
| Показатель | Группа I | Группа II | p _{групп} |
| NIHSS _{сут14} | 4 (3; 4) | 3,5 (2; 9) | 0,688 |
| NIHSS _{сут90} | 3 (2; 4) | 3 (2; 9) | 0,176 |
| p _{сут14-90} | 0,002 | 0,025 | |
| FMA _{сут14} | 191 (177; 201) | 201 (169; 203) | 0,612 |
| FMA _{сут90} | 199 (190; 215) | 203 (172; 204) | 0,245 |
| p _{сут14-90} | 0,003 | 0,406 | |
| mRS _{сут14} | 3 (2; 3) | 2 (2; 3) | 0,351 |
| mRS _{сут90} | 2 (1; 2) | 2 (1; 3) | 0,143 |
| p _{сут14-90} | 0,009 | 0,011 | |
| ΔmRS | -1 (-2; 0) | 0 (-1; 0) | 0,047 |
| ΔNIHSS | -2 (-3; -1) | -1 (-2; 0) | 0,043 |
| ΔFMA | 8 (6; 14) | 3 (1; 4) | 0,032 |
| ΔFMA _{верхняя_конечность} | 6 (4; 9) | 2 (1; 3) | 0,041 |
| ΔFMA _{нижняя_конечность} | 4 (2; 6) | 2 (1; 4) | 0,015 |

У пациентов группы II, выписанных на амбулаторное наблюдение, также выявлено снижение суммарного балла по шкалам NIHSS ($p_{\text{сут}14-90} = 0,025$) и mRS ($p_{\text{сут}14-90} = 0,011$), но значимого увеличения суммарного балла по шкале FMA ($p_{\text{сут}14-90} = 0,406$) не наблюдалось (см. табл. 2).

Сравнительный анализ изменений величин клинических шкал в исследуемых группах между точками наблюдения показал, что прирост баллов по шкале Δ FMA ($p_{\text{гр. I-II}} = 0,032$) и регресс суммарных баллов по шкалам Δ NIHSS ($p_{\text{гр. I-II}} = 0,043$) и Δ mRS ($p_{\text{гр. I-II}} = 0,047$) у пациентов после физической реабилитации значимо превышали таковые у пациентов на амбулаторном наблюдении. При детальной оценке двигательных функций верхней и нижней конечностей по шкале FMA обнаружен более выраженный прирост баллов в группе I по сравнению с группой II ($p_{\text{гр. I-II}} = 0,041$ и $p_{\text{гр. I-II}} = 0,015$ соответственно), (см. табл. 2).

По уровню BDNF не было выявлено значимых различий между сывороточным BDNF у пациентов с ишемическим инсультом в I и II группе на 14-е сут и лиц из группы сравнения (см. табл. 1, рис. 1). При этом концентрация биомаркера пластичности мозга, отвечающего за нейронное выживание и функциональное восстановление после инсульта, значимо снижалась к концу раннего восстановительного периода у пациентов на амбулаторном наблюдении в группе II ($p_{\text{сут}14-90_{\text{гр. II}}} = 0,002$).

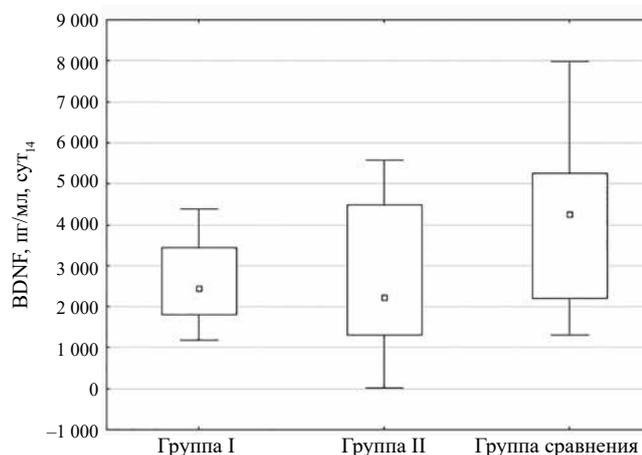


Рис. 1. Уровень BDNF у пациентов группы сравнения и групп I–II на 14-е сут после перенесенного инсульта

В группе пациентов, проходивших реабилитацию, напротив, снижения уровня фактора не наблюдалось ($p_{\text{сут}14-90_{\text{гр. I}}} = 0,613$). В связи с этим на 90-е сут исследования концентрация BDNF в группе II становилась значимо ниже, чем в остальных, которые по-прежнему не отличались между собой (см. табл. 1, рис. 2).

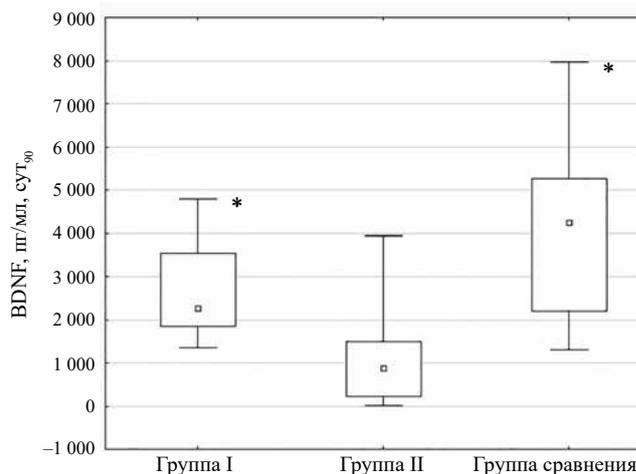


Рис. 2. Уровень BDNF у пациентов группы сравнения и групп I–II на 90-е сут после перенесенного инсульта:

* значимые различия по сравнению с группой II

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что содержание BDNF в сыворотке крови возрастает в ответ на ишемическое повреждение ткани головного мозга и достигает максимальной концентрации в среднем на 14-е сут от начала инсульта [14, 15]. Отсутствие различий между уровнем BDNF в исследуемых группах на 14-е сут болезни и в группе лиц без церебральной ишемии, сопоставимой по полу, возрасту и факторам риска инсульта, можно интерпретировать как фактор благоприятного прогноза для функционального восстановления. Однако сравнительный анализ исследуемой популяции в динамике наблюдения показал, что пациенты, получавшие моторную реабилитацию в раннем восстановительном периоде, имели бóльший регресс неврологического дефицита по шкале NIHSS и положительную динамику по шкале FMA.

Кроме того, в группе I отмечалось не только лучшее восстановление двигательной функции конечностей, но и более выраженное повышение функциональной активности – Δ mRS ($p_{\text{гр. I-II}} = 0,047$) в сравнении с пациентами группы II. Соответственно, данные свидетельствуют о клинической эффективности реабилитационных мероприятий с использованием традиционных подходов к восстановлению моторных функций конечностей.

Исследование нейробиологических маркеров показало, что концентрация BDNF также меняется в зависимости от проведения реабилитационных процедур или их отсутствия. У пациентов в группе I уровень сывороточного BDNF значимо не изменялся между 14-ми и 90-ми сут инсульта, сохраняя высокую концентрацию и не отличаясь от лиц группы сравнения. Противоположные результаты получили

в группе II, где уровень биомаркера неуклонно снижался и в конце раннего восстановительного периода оказался ниже, чем в группе сравнения.

Многочисленные фундаментальные исследования показали участие BDNF в реализации процессов пластичности головного мозга за счет активации нейрогенеза, миграции нервных клеток, ремиелинизации аксонов, а также препятствия действию провоспалительных цитокинов и снижению апоптоза нейронов [20, 21]. Продемонстрирована ключевая роль BDNF в регуляции механизмов памяти и двигательного обучения через эффект долговременной потенциации [22, 23]. В исследованиях на экспериментальных моделях ишемического инсульта на животных показано, что экспрессия данного нейротрофина повышается в ходе физической реабилитации за счет активации моторной коры и улучшает восполнение двигательного дефицита [24].

Нами обнаружено лучшее восстановление моторной функции и функциональной независимости в группе I, которое соответствовало изменениям по шкалам FMA, NIHSS, mRS. Одновременно с этим в группе пациентов, прошедших через II этап медицинской реабилитации, где отмечалась динамика по шкале FMA, а изменения по шкалам NIHSS и mRS были более выражены, показатель BDNF сохранялся на прежнем уровне.

Очевидно, что единственным возможным объяснением улучшения моторной функции и функциональной независимости явилось проведение у этих пациентов физической реабилитации, которая, в свою очередь, также сопровождалась сохранением уровня BDNF. По нашему мнению, это дает основание предполагать, что индукция активно-зависимого пути экспрессии BDNF и поддержание его относительно высокой концентрации в ходе II этапа медицинской реабилитации являются основным механизмом, предопределившим благоприятный клинический и функциональный исход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют клиническую эффективность II этапа комплексной реабилитации пациентов в ранний восстановительный период инсульта и дают основание предположить, что успех нейрореабилитации тесно связан с повышением BDNF на фоне ее проведения. Это делает мозговой нейротрофический фактор потенциальным маркером оценки эффективности проводимого восстановительного лечения. Применение методов реабилитации, повышающих уровень BDNF, является перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim J., Thayabaranathan T., Donnan G.A., Howard G., Howard V.J., Rothwell P.M., Feigin V., Norrving B., Owolabi M., Pandian J., Liping L., Cadilhac D.A., Thrift A.G. Global stroke statistics 2019. *Int. J. Stroke.* 2020; 15 (8): 819–838. DOI: 10.1177/1747493020909545.
2. Hatem S.M., Saussez G., della Faille M., Prist V., Zhang X., Dispa D., Bleyenheuft Y. Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Front Hum. Neurosci.* 2016; 10: 442. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00442.
3. Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G., Ward N.S., Wolf S.L., Borschmann K., Krakauer J., Boyd L., Carmichael S.T., Corbett D., Cramer S.C. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. *Int. J. Stroke.* 2017; 12 (5): 444–450. DOI: 10.1177/1747493017711816.
4. Johansson B.B. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol. Scand.* 2011; 123 (3): 147–159. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01417.x.
5. Mang C.S., Campbell K.L., Ross C.J.D., Boyd L.A. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Phys. Ther.* Dec. 2013; 93 (12): 1707–1716. DOI: 10.2522/ptj.20130053.
6. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Костенко Е.В. и др. Эффективность семакса при лечении больных на разных стадиях ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (2-3): 61–68. DOI: 10.17116/jnevro20181183261-68.
7. Рославцева В.В., Салмина А.Б., Прокопенко С.В., Кобаненко И.В., Резвицкая Г.Г. Возможности применения нейротрофического фактора головного мозга в качестве маркера эффективности терапии при дегенеративном, травматическом, ишемическом поражении головного мозга. *Неврологический журнал.* 2015; 20 (2): 38–46.
8. Chen S.-D., Wu C.-L., Hwang W.-C., Yang D.-I. More Insight into BDNF against neurodegeneration: anti-apoptosis, anti-oxidation, and suppression of autophagy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017; 18 (3): 545. DOI: 10.3390/ijms18030545.
9. Guo W., Nagappan G., Lu B. Differential effects of transient and sustained activation of BDNF-TrkB signaling. *Developmental Neurobiology.* 2018; 78 (7): 647–659. DOI: 10.1002/dneu.22592.
10. Liu P.Z., Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 52. DOI: 10.3389/fnins.2018.00052.
11. Park H., Poo M. Neurotrophin Regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14 (1): 7–23. DOI: 10.1038/nrn3379.
12. Zagrebelsky M., Korte M. Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. *Neuropharmacology.* 2014; 76: 628–638. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.05.029.
13. Голубев А.М., Петрова М.В., Гречко А.В., Захарченко В.Е., Кузовлев А.Н., Ершов А.В. Молекулярные маркеры ишемического инсульта. *Общая реаниматология.* 2019; 15 (5): 11–22. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-11-22.

14. Coleman E.R., Moudgal R., Lang K., Hyacinth H.I., Awosika O.O., Kissela B.M., Feng W. Early rehabilitation after stroke: a narrative review. *Current Atherosclerosis Reports*. 2017; 19 (12): 59. DOI: 10.1007/s11883-017-0686-6.
15. Королева Е.С., Алифинова В.М., Бразовская Н.Г., Плотников Д.М., Левчук Л.А., Бойко А.С., Запекин С.П., Семенов А.В., Катаева Н.Г., Иванова С.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности ранней реабилитации пациентов с инсультом с применением вспомогательных роботизированных механизмов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 55–62. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-55–62.
16. Walsh J.J., Bentley R.F., Gurd B.J., Tschakovsky M.E. Short-duration maximal and long-duration submaximal effort forearm exercise achieve elevations in serum brain-derived neurotrophic factor. *Front. Physiol.* 2017; 8: 746. DOI: 10.3389/fphys.2017.00746.
17. Mackay C.P., Kuys S.S., Brauer S.G. The effect of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor in people with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *Neural Plast.* 2017; 2017: 4716197. DOI: 10.1155/2017/4716197.
18. Alcantara C.C., García-Salazar L.F., Silva-Couto M.A., Santos G.L., Reisman D.S., Russo T.L. Post-stroke BDNF concentration changes following physical exercise: a systematic review. *Frontiers in Neurology. Front. Neurol.* 2018; 9: 637. DOI: 10.3389/fneur.2018.00637.
19. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Жирова Е.С., Мельченко Д.А., Таратухина А.С., Бугковская А.А., Ильина К.А., Зайцев А.Б.З, Зимин А.А., Клочков А.С., Люкманов Р.Х., Калинкина М.Э., Пирадов М.А., Котов-Смоленский А.М., Хижникова А.Е. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (4): 36–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-36-39.
20. Himi N., Takahashi H., Okabe N., Nakamura N., Shiromoto T., Narita K., Koga T., Miyamoto O. Exercise in the early stage after stroke enhances hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and memory function recovery. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25 (12): 2987–2994. DOI: 10.1016/j.strokcerebrovasdis.2016.08.017.
21. Leal G., Bramham C.R., Duarte C.B. BDNF and hippocampal synaptic plasticity. *Neurotrophins*. 2017; 104: 153–195. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.004.
22. Kotłęga D., Peda B., Zembroń-Łacny A., Gołąb-Janowska M., Nowacki P. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2017; 51 (3): 240–246. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.02.008.
23. Walsh J.J., Tschakovsky M.E. Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018; 43 (11): 1095–1104. DOI: 10.1139/apnm-2018-0192.
24. Gandolfi M., Smania N., Vella A., Picelli A., Chirumbolo S. Assessed and emerging biomarkers in stroke and training-mediated stroke recovery: state of the art. neural plasticity. *Neural Plast.* 2017; 2017: 1389475. DOI: 10.1155/2017/1389475.

Вклад авторов

Казаков С.Д. – сбор данных для анализа, написание текста статьи. Королева Е.С. – разработка дизайна исследования. Бразовская Н.Г. – статистическая обработка данных. Зайцев А.А. – анализ или интерпретация результатов работы. Иванова С.А. – критический пересмотр, содержания статьи. Алифинова В.М. – утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Сведения об авторах

Казаков Станислав Дмитриевич, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9818-5549.

Королева Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1911-166X.

Бразовская Наталья Георгиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-0706-9735.

Зайцев Алексей Александрович, канд. мед. наук, директор филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2601-1739.

Иванова Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-7078-323X.

Алифинова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4140-3223.

(✉) **Казаков Станислав Дмитриевич**, e-mail: docstastomsk@gmail.com

Поступила в редакцию 24.01.2021

Подписана в печать 25.05.2021