

Клинико-лабораторная оценка эффективности ранней реабилитации пациентов с инсультом с применением вспомогательных роботизированных механизмов

Королева Е.С.¹, Алифирова В.М.¹, Бразовская Н.Г.¹, Плотников Д.М.¹, Левчук Л.А.², Бойко А.С.², Запекин С.П.¹, Семенов А.В.¹, Катаева Н.Г.¹, Иванова С.А.^{1,2}

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

² *Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4*

РЕЗЮМЕ

Введение. Применение внешних роботизированных устройств на этапе ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом активирует механизмы нейропластичности, уменьшая тем самым объем зоны ишемии и улучшая неврологические исходы заболевания.

Цель исследования – оценить эффективность ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом в Региональном сосудистом центре г. Томска (РСЦ ТОКБ) с применением вспомогательных роботизированных механизмов путем корреляционного анализа клинико-лабораторных маркеров пластичности мозга.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 68 пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии. Ранняя реабилитация проводилась в РСЦ ТОКБ с применением вспомогательных роботизированных механизмов согласно протоколу. Нейротрофические факторы определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа и на мультиплексном анализаторе. Тяжесть неврологических симптомов в контексте моторной реабилитации оценивали по шкале Фул – Мейера (FMA).

Результаты. Клиническую эффективность ранней моторной реабилитации в РСЦ ТОКБ подтверждает статистически значимый прирост по шкале FMA на $(5,2 \pm 2,4)$ баллов, $p = 0,008$. Положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем нейротрофических факторов и суммарным баллом по шкале FMA позволяет интерпретировать полученные клинико-лабораторные данные как доказательства нейропластичности, механизмы которой активируются на фоне двигательного обучения во время проведения систематизированных стандартизированных тренировочных сессий с постуральной коррекцией и использованием пассивно-активных циклических роботизированных электромеханических технологий.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейрореабилитация, постуральная коррекция, пассивно-активные роботизированные электромеханические технологии, нейропластичность, мозговой нейротрофический фактор.

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

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках выполнения гранта РНФ «Разработка научных основ роботизированной нейромиеореабилитации» (соглашение № 18-15-00082 173).

✉ Королева Екатерина Сергеевна, e-mail: kattorina@list.ru.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5961 от 14.06.2018).

Для цитирования: Королева Е.С., Алифирова 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. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-55-62>.

УДК 616.831-005.1-08-039.11-036.82/.83-07:615.825.6](571.16)
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-55-62>

Clinical and laboratory assessment of the effectiveness of early rehabilitation of patients with stroke using assistive robotic tools

Koroleva E.S.¹, Alifirova V.M.¹, Brazovskaya N.G.¹, Plotnikov D.M.¹, Levchuk L.A.¹, Boyko A.S.¹, Zapekin S.G.¹, Semenenko A.V.¹, Kataeva N.G.¹, Ivanova S.A.^{1,2}

¹ *Siberian State Medical University (SSMU)*
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

² *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of Russian Academy of Sciences*
4, Aleutskaya Str., 634014, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Using external robotic tools in rehabilitation of patients after stroke could activate neuroplasticity mechanisms, thus reducing the ischemic area and improving the neurological outcome of the disease.

Aim. To evaluate the effectiveness of early rehabilitation of stroke patients in Tomsk Regional Stroke Center using assistive robotic tools by correlational analysis of clinical and laboratory biomarkers of brain neuroplasticity.

Materials and methods. The study included 68 patients who suffered from stroke of the middle cerebral artery. Early rehabilitation was carried out in Tomsk Regional Stroke Center using assistive robotic tools according to the protocol. Neurotrophic factors in blood serum were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay. The severity of neurological disorders was characterized based on the Fugl – Meyer assessment scale (FMA).

Results. The clinical effectiveness of early motor rehabilitation in Tomsk Regional Stroke Center is confirmed by the statistically significant increase on the FMA scale by 5.2 ± 2.4 points ($p = 0.008$). Positive association between neurotrophic factors in blood serum and FMA total score enables to consider the resulting data as an evidence of neuroplasticity activation associated with the use of robotic electromechanical technologies.

Key words: ischemic stroke, neurorehabilitation, postural correction, passive-active robotic electromechanical technology, neuroplasticity, Brain-derived Neurotrophic Factor.

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 grant of Russian Science Foundation “Elaborating the scientific background of robot-assisted neurorehabilitation” (agreement No. 18-15-00082 173).

Conformity with the principles of ethics. All patients included in the research signed an informed consent to take part in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 5961 of 14.06.2018).

For citation: Koroleva E.S., Alifirova V.M., Brazovskaya N.G., Plotnikov D.M., Levchuk L.A., Boyko A.S., Zapekin S.G., Semenenko A.V., Kataeva N.G., Ivanova S.A. Clinical and laboratory assessment of the effectiveness of early rehabilitation of patients with stroke using assistive robotic tools. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 55–62. [https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2019-4-55-62](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-55-62).

ВВЕДЕНИЕ

Современная нейрореабилитация пациентов после острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) преследует главную цель – уменьшение выраженности связанных с инсультом нарушений и улучшение долгосрочных функциональных результатов и, следовательно, качества жизни пациентов. Известно, что моторная реабилитация в раннем постинсультном периоде (первые 14 сут) связана с комбинацией процессов компенсации, субституции и реституции функций, обусловленных двигательным обучением и активацией механизмов нейропластичности [1]. Многочисленные экспериментальные исследования, проведенные на приматах и крысах с поражением моторной части коры головного мозга, убедительно доказали эффективность двигательных тренировок и ранней активации [2–5]. Клинические улучшения, наблюдаемые в случаях раннего начала двигательной реабилитации на экспериментальных моделях, сопровождались активным удлинением и ветвлением дендритов в перинфарктной моторной коре, чего не отмечалось в случаях позднего начала восстановительного лечения (более 30–90 сут) [6]. Именно способность центральной нервной системы к структурной реорганизации ее элементов является основополагающим механизмом в способности мозга к научению и называется структурной нейропластичностью [7–10].

Во время обучения двигательным навыкам имеет место стимуляция экспрессии генов первичной моторной коры головного мозга (*immediate early genes*), кодирующих нейротрофические факторы и структурные белки нейронов, синтезом которых опосредованы молекулярные механизмы нейропластичности [11–13]. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и фактор роста нервов (NGF) относятся к семейству нейротрофинов и играют ключевую роль в развитии, дифференцировке, синаптогенезе, выживании нейронов головного мозга, в процессах их адаптации к внешним воздействиям и восстановлении двигательных функций после инсульта. На животных моделях церебральной ишемии достоверно доказано, что BDNF и NGF уменьшают объем

зоны ишемии и улучшают неврологические исходы [14–18]. Учеными выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между повышением уровня нейротрофических факторов и частотой физических упражнений [19, 20].

Применение внешних роботизированных устройств на этапе ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом позволяет проводить систематизированные стандартизированные тренировочные сессии, обеспечивая тем самым достаточную повторяемость движений с меньшей механической трудозатратностью для медицинского персонала. Высококачественные двигательные повторения и синхронизация двух сигналов, конвергирующих на одном нейроне, обеспечивают реализацию механизмов клеточной нейропластичности в виде увеличения силы синаптической передачи, отраженной в феномене долговременной потенциации, и развитие ассоциативного и имплицитного двигательного научения [21–23].

Таким образом, клиническое улучшение и уровень нейротрофических факторов при проведении роботизированных функционально целенаправленных тренировок могут интерферировать с оценкой эффективности первого этапа медицинской реабилитации пациентов с инсультом [24].

Цель настоящего исследования – оценить эффективность ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом в Региональном сосудистом центре г. Томска с применением вспомогательных роботизированных механизмов путем корреляционного анализа клинико-лабораторных маркеров пластичности мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Региональном сосудистом центре Томской областной клинической больницы (РСЦ ТОКБ) за период с марта по ноябрь 2018 г. обследовано 68 пациентов (40 (59%) мужчин и 28 (41%) женщин) с впервые возникшим острым ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии (средний возраст $58,1 \pm 3,5$ года). Клиническая верификация диагноза проводилась в соответствии с Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Верификация

зоны ишемии осуществлялась по данным компьютерной томографии. Критерии включения: Rankin Scale 3–4 балла; National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) <18 баллов; Glasgow Coma Scale (GCS) ≤15 баллов, Mini-Mental State Examination (MMSE) >24 балла. Критерии исключения: транзиторная ишемическая атака или повторный инсульт, вирус иммунодефицита человека, гепатит, сифилис, поражения нервной системы прочей этиологии, психические заболевания.

Ранняя реабилитация пациентов с РСЦ ТОКБ проводилась согласно приказу МЗ РФ № 928н «Об утверждении порядка оказания помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» от 15 ноября 2012 г. с первого дня пребывания пациента на койке. Комплекс мероприятий проводился мультидисциплинарной бригадой специалистов согласно приказа МЗ РФ № 1740н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Моторная реабилитация включала использование пассивно-активных циклических роботизированных электромеханических технологий (экзоскелет роботизированного манипулятора Armeo Power Hocoma для верхней конечности, тренажер MOTomed viva2 для пассивно-активной тренировки рук и ног). Тяжесть неврологических симптомов в контексте моторной реабилитации оценивали по шкале Фугл – Мейера (Fugl – Meyer Assessment, FMA), объединяющей этапы восстановления двигательной функции по Бруннстрому. Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США) с использованием панели HNDG3MAG-36K производства MILLIPLEX® MAP (Merck, Darmstadt, Германия). Технология основана на использовании MagPlex®-C microspheres – магнитных частиц, диаметром 5,6–6,45 мкм, окрашенных двумя флуоресцентными красителями, на поверхности которых локализованы специфичные антитела к исследуемым анализатам. Детектируемая информация обрабатывалась специальным программным обеспечением Luminexx PONENT® с последующим экспортом данных в программу для обчета MILLIPLEX® Analyst 5.1. Содержание NGF в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов SEA105Hu фирмы Cloud-CloneCorp. (США). Конечные результаты концентрации сывороточных BDNF и NGF выражены в пг/мл.

Дизайн исследования предполагал оценку зависимых данных пациентов до и после проведения нейрореабилитации. Точки наблюдения:

I – острейший период инсульта (1–3-е сут), II – после первого этапа медицинской реабилитации в региональном сосудистом центре (14–16-е сут). Согласно литературным данным, референсные значения уровня нейротрофических факторов в разных возрастных группах в сыворотке крови на сегодняшний день четко не определены. Для сравнительного анализа биохимических маркеров пластичности мозга и определения нормы сывороточного уровня BDNF и NGF в конкретной возрастной популяции была создана группа контроля, состоящая из 20 психически и соматически здоровых индивидов, сопоставимых с исследуемой выборкой по полу, возрасту, факторам риска инсульта. Размер выборки определен при помощи методов анализа мощности с заданными допустимыми уровнями ошибки первого рода 0,05 и второго рода 0,2. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 13, данные сравнительной оценки представлены в формате $Me (Q_1; Q_3)$. Для оценки взаимосвязи клинически и лабораторных данных применялся непараметрический корреляционный анализ Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная оценка неврологических нарушений у пациентов с ишемическим инсультом по клинической шкале FMA обнаружила статистически значимый прирост на $(5,2 \pm 2,4)$ баллов между острейшим периодом инсульта и в конце первого этапа медицинской реабилитации ($p = 0,008$). Наблюдение в динамике выявило значимое увеличение суммарного балла оценки физического состояния пациентов на фоне проведения моторной реабилитации с использованием пассивно-активных роботизированных электромеханических технологий в РСЦ ТОКБ (FMA I = 173 (158; 176) баллов и FMA II = 179 (160; 191) баллов, $p = 0,042$).

Детальный анализ шкалы FMA показал, что суммарный балл оценки двигательной функции пораженных верхней и нижней конечностей, свидетельствующий о выраженном центральном гемипарезе, у пациентов в острейший период инсульта составил 62 (56; 78) балла и значительно увеличился при выписке из РСЦ ТОКБ – 64 (58; 80) балла, $p = 0,026$. Клиническому неврологическому улучшению двигательной функции пораженной верхней конечности после первого этапа медицинской реабилитации соответствовало значимое увеличение оценки по шкале FMA ($p = 0,026$), (табл. 1). Рефлекторная функция руки отражала признаки центрального паралича без

выраженной разницы на фоне проведения роботизированных тренировочных сессий ($p > 0,05$). Сравнительная оценка координаторной функции верхней конечности позволила выявить значимые

отличия между точками наблюдения преимущественно за счет увеличения скорости выполнения задания (FMA I = 3 (3; 3) и FMA II = 4 (3; 4) балла, $p = 0,046$).

Таблица 1

Table 1

Анализ шкалы Фулг – Мейера у пациентов с ишемическим инсультом до и после проведения ранней реабилитации с применением роботизированных механизмов, $Me (Q_1; Q_3)$					
Analysis of the Fugl – Meyer Assessment scale in patients with ischemic stroke before and after early rehabilitation using robotic mechanisms, $Me (Q_1; Q_3)$					
FMA	Двигательная функция Motor function		Сенсорная функция Sensory function	Координаторная функция Coordination function	
	верхняя конечность upper limb	нижняя конечность lower limb		верхняя конечность upper limb	нижняя конечность lower limb
FMA I $n = 68$	40 (36; 54)	22 (20; 24)	23 (21; 23)	3 (3; 3)	4 (3; 5)
FMA II $n = 68$	42 (38; 55)	23 (20; 25)	23 (21; 23)	4 (3; 4)	5 (4; 5)
p I–II	0,026	0,102	1,000	0,046	0,180

Двигательная функция пораженной нижней конечности достоверно не отличалась по шкале FMA между 1-ми и 14-ми сут инсульта (22 (20; 24) и 23 (20; 25) балла соответственно, $p = 0,102$). Рефлекторная функция соответствовала признакам центрального паралича без значимой разницы между точками наблюдения ($p > 0,05$). Сила мышц сгибателей и разгибателей пораженной ноги также не изменялась после первого этапа реабилитации (FMA I = 3 (3; 4) и FMA II = 3 (3; 5) балла, $p = 0,370$). Сенсорная функция пораженных конечностей была оценена у пациентов при поступлении в РСЦ ТОКБ в 23 (21; 23) балла по шкале FMA и статистически не отличалась по окончании реабилитационных мероприятий, $p > 0,05$.

Концентрация сывороточного BDNF у пациентов в 1-е сут полушарного инфаркта мозга составила 2097,0 (1577,0; 2742,0) пг/мл и статистически

значимо не отличалась от таковой в референсной группе (2083,5 (1645,0; 2528,0) пг/мл), $p = 0,91$. Однако выявлено значимое увеличение концентрации мозгового нейротрофического фактора у пациентов с острым церебральным инсультом после проведения ранних реабилитационных мероприятий в РСЦ ТОКБ (2204,0 (1891,7; 3240,0) пг/мл, $p < 0,05$). Концентрация NGF в сыворотке крови пациентов с инфарктом мозга достоверно увеличивалась после проведения лечебно-восстановительных мероприятий, $p = 0,019$ (табл. 2).

Обнаружена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между величиной измерения уровня BDNF в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом после первого этапа медицинской реабилитации в РСЦ ТОКБ и величиной изменения по клинической шкале FMA ($r = 0,814$; $p = 0,049$).

Таблица 2

Table 2

Сравнительный анализ динамики уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом при проведении роботизированной моторной нейрореабилитации в РСЦ ТОКБ, пг/мл, $Me (Q_1; Q_3)$					
Comparative analysis of the dynamics of the level of neurotrophic factors in the serum of patients with ischemic stroke during robotic motor neurorehabilitation in Tomsk Regional Stroke Center, pg/ml, $Me (Q_1; Q_3)$					
Показатель Parameter	Ишемический инсульт, $n = 68$ Stroke, $n = 68$		p I–II	Референсная группа, $n = 20$ Reference group, $n = 20$	P P <small>инсульт-контроль stroke-control</small>
	I точка наблюдения I measurement point	II точка наблюдения II measurement point			
BDNF	2097,0 (1577,0; 2742,0)	2204,0 (1891,7; 3240,0)	0,049	2083,5 (1645,0; 2528,0)	0,91
NGF, pg/ml	3,88 (3,30; 4,41)	4,57 (4,36; 4,74)	0,019	3,85 (3,66; 4,09)	0,402

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что уровень BDNF в сыворотке крови пациентов не имеет тенденции к увеличению в острейший период ишемического инсульта (1–3-е сут). Концентрация сывороточного BDNF нарастает в среднем к 14-м сут от начала нарушения мозгового кровообращения. В связи с этим исходный уровень мозгового нейротрофического фактора считается прогностическим маркером и коррелирует с функциональным исходом болезни. Изначально низкие концентрации сывороточного BDNF считаются плохим прогностическим признаком. Отсутствие достоверных различий по данному признаку между пациентами в 1-е сут полушарного инфаркта мозга и референсной группой свидетельствует о том, что все пациенты исследуемой выборки имели хороший прогноз относительно восстановления пораженных функций, и подтверждено оценкой по шкале FMA.

О клиническом улучшении после ранней моторной реабилитации с применением вспомогательных роботизированных механизмов в РСЦ ТОКБ в течение первых 14–16 сут от момента возникновения острого нарушения мозгового кровообращения свидетельствует статистически значимый прирост баллов по шкале оценки неврологического дефицита FMA.

Положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем BDNF в сыворотке крови и суммарным баллом по шкале FMA (чем выше концентрация BDNF, тем больше прирост по шкале FMA) позволяет интерпретировать полученные клиничко-лабораторные данные как доказательства нейропластичности, механизмы которой активируются на фоне двигательного обучения в результате проведения систематизированных стандартизированных тренировочных сессий с использованием пассивно-активных циклических роботизированных электромеханических технологий на первом этапе медицинской реабилитации.

Белки семейства нейротрофинов (BDNF и NGF), как ключевые факторы клеточной и синаптической пластичности мозга, участвующие в моторном обучении и восстановлении после инсульта, повышаются в сыворотке крови пациентов к 14-м сут от начала острого нарушения мозгового кровообращения. Достоверные различия в их концентрации, полученные между точками наблюдения, связаны со стимуляцией моторной коры путем ранней активацией пациентов, многократным двигательным повторением и (или) научением на первом этапе медицинской реабилитации и объективно приводят к видимому клиническому улучшению функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают функциональное улучшение пациентов с инсультом после ранней реабилитации в РСЦ ТОКБ. Факторы нейропластичности, участвующие в моторном обучении, достоверно повышаются в сыворотке крови и коррелируют с клиническим улучшением после ранней моторной реабилитации с применением экзоскелета роботизированного манипулятора для верхней конечности и тренажера для пассивно-активной тренировки рук и ног у пациентов с ишемическим инсультом на первом этапе медицинской реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rowe J.B., Chan V., Ingemanson M.L., Cramer S.C., Wolbrecht E.T., Reinkensmeyer D.J. Robotic assistance for training finger movement using a hebbian model: a Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2017; 31 (8): 769–80. DOI: 10.1177/1545968317721975.
2. Kitago T., Marshall R.S. 8 Strategies for early stroke recovery: what lies ahead? *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2015; 17 (1): 356. DOI: 10.1007/s11936-014-0356-8.
3. Stinear C., Ackerley S., Byblow W. Rehabilitation is initiated early after stroke, but most motor rehabilitation trials are not. *Stroke.* 2013; 44 (7): 2039–2045. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.000968.
4. West T., Bernhardt J. Physical activity in hospitalized stroke patients. *Stroke Res. Treat.* 2012; 2012: 813765. DOI: 10.1155/2012/813765.
5. Biernaskie J., Chernenko G., Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *Journal of Neuroscience.* 2004; 24 (5): 1245–1254. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3834-03.2004.
6. Jauch E.C. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44 (3): 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
7. Murdoch K., Buckley J.D., McDonnell M.N. The effect of aerobic exercise on neuroplasticity within the motor cortex following stroke. *Plos One.* 2016; 11 (3): e0152377. DOI: 10.1371/journal.pone.0152377.
8. McDonnell M.N., Koblar S., Ward N.S., Rothwell J.C., Hordacre B., Ridding M.C. An investigation of cortical neuroplasticity following stroke in adults: is there evidence for a critical window for rehabilitation? *BMC Neurol.* 2015; 15: 109. DOI: 10.1186/s12883-015-0356-7.
9. Tran D.A., Pajaro-Blazquez M., Daneault J.-F., Gallegos J.G., Pons J., Fregni F. et al. Combining dopaminergic facilitation with robot-assisted upper limb therapy in stroke survivors: a focused review. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2016; 95 (6): 459–474. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000438.

10. Pinto C.B., Saleh Velez F.G., Lopes F., de Toledo Piza P.V., Dipietro L., Wang Q.M. et al. SSRI and Motor Recovery in Stroke: Reestablishment of Inhibitory Neural Network Tonus. *Front. Neurosci.* 2017; 11: 637. DOI: 10.3389/fnins.2017.00637.
11. Hosp J.A., Mann S., Wegenast-Braun B.M., Calhoun M.E., Luft A.R. Region and task-specific activation of Arc in primary motor cortex of rats following motor skill learning. *Neuroscience.* 2013; 250: 557–564. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.060.
12. Pin-Barrel C., Laurin J. Physical exercise as a diagnostic, rehabilitation and preventive tool: influence on neuroplasticity and motor recovery after stroke. *Neural. Plasticity.* 2015; 2015: 608581. DOI: 10.1155/2015/608581.
13. Widodo J., Asadul A., Wijaya A., Lawrence G. Correlation between Nerve Growth Factor (NGF) with Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in ischemic stroke patient. *Bali Medical Journal.* 2016; 5 (2): 202–204. DOI: 10.15562/bmj.v5i2.199.
14. Zhu W., Cheng S., Xu G., Ma M., Zhou Z., Liu D., Liu X. Intranasal nerve growth factor enhances striatal neurogenesis in adult rats with focal cerebral ischemia. *Drug Delivery.* 2011; 18 (5): 338–343. DOI: 10.3109/10717544.2011.557785.
15. Yang J.P., Liu H.J., Yang H., Feng P.Y. Therapeutic time window for the neuroprotective effects of NGF when administered after focal cerebral ischemia. *Neurological Science.* 2011; 32 (3): 433–441. DOI: 10.1007/s10072-011-0512-9.
16. Yu S.J., Tseng K.Y., Shen H., Harvey B.K., Airavaara M., Wang Y. Local administration of AAV-BDNF to subventricular zone induces functional recovery in stroke rats. *Plos One.* 2013; 8 (12): e81750. DOI: 10.1371/journal.pone.0081750.
17. Ploughman M., Windle V., MacLellan C.L., White N., Dore J.J., Corbett D. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke.* 2009; 40 (4): 1490–1495. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531806.
18. Zhao H., Liu X., Mao X., Chen C. Intranasal delivery of nerve growth factor to protect the central nervous system against acute cerebral infarction. *Chinese Medical Science Journal.* 2004; 19 (4): 257–261.
19. Naoyuki H., Takahashi H. Exercise in the early stage after stroke enhances hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and memory function recovery. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2016; 25 (12): 2987–2994. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.017.
20. Jing S. et al. Gradually increased training intensity benefits rehabilitation outcome after stroke by BDNF upregulation and stress suppression. *BioMed Research International.* 2014; 2014: 925762. DOI: 10.1155/2014/925762.
21. Diaz H.R., Forssberg H. Translational studies exploring neuroplasticity associated with motor skill learning and the regulatory role of the dopamine system. *Dev. Med. Child Neurol.* 2015; 57: 10–14. DOI: 10.1111/dmcn.12692.
22. Guadagnoli M.A., Lee T.D. Challenge point: a framework for conceptualizing the effects of various practice conditions in motor learning. *J. Mot. Behav.* 2004; 36: 212–224. DOI: 10.3200/JMBR.36.2.212-224.
23. Hirano T. Regulation and interaction of multiple types of synaptic plasticity in a Purkinje neuron and their contribution to motor learning. *The Cerebellum.* 2018; 17 (6): 756–765. DOI: 10.1007/s12311-018-0963-0.
24. Dimyan M.A., Cohen L.G. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 76–85. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.200.

Вклад авторов

Королева Е.С. – разработка концепции и дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация данных, написание и обоснование рукописи. Алифирова В.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Бразовская Н.Г. – статистическая обработка результатов исследования. Плотников Д.М. – проведение нейрореабилитации в РСЦ ТОКБ, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Левчук Л.А. – выполнение лабораторной части исследования и интерпретация данных. Запекин С.П. – анализ современных зарубежных литературных источников по теме исследования. Семененко А.В. – анализ современных зарубежных литературных источников по теме исследования, выполнение клинической части исследования, составление базы данных. Иванова С.А. – разработка концепции и дизайна лабораторной части исследования.

Author contributions

Koroleva E.S. – conception and design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the data, drafting and justification of the manuscript. Alifirova V.M. – critical revision of the manuscript for important intellectual content. Brazovskaya N.G. – statistical processing of the findings. Plotnikov D.M. – carrying out of neurorehabilitation at Tomsk Regional Stroke Center, analysis and interpretation of the data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Levchuk L.A. – carrying out of the laboratory part of the study and interpretation of the data. Zapekin S.P. – review of modern foreign literature on the research topic. Semenenko A.V. – review of modern foreign literature on the research topic, carrying out of the clinical part of the study, development of a database. Ivanova S.A. – conception and design of the laboratory part of the study.

Сведения об авторах

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

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

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

Плотников Денис Маркович, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-5528-1634.

Левчук Людмила Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1982-8492.

Бойко Анастасия Сергеевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2955-9057.

Запекин Савва Гордеевич, студент, 4-й курс, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5827-4897.

Семененко Александра Викторовна, студент, 5-й курс, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7564-7322.

Катаева Надежда Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2241-5656.

Иванова Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, зам. директора по научной работе НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; ст. науч. сотрудник, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

(✉) Королева Екатерина Сергеевна, e-mail: kattorina@list.ru.

Authors information

Koroleva Ekaterina S., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

Alifirova Valentina M., DM, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Brazovskaya Natalia G., PhD, Associate Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0706-9735.

Plotnikov Denis M., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5528-1634.

Levchuk Ludmila A., PhD, Senior Researcher, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1982-8492.

Boiko Anastasiia S., PhD, Researcher, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2955-9057.

Zapekin Savva G., 4th-year Student, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5827-4897.

Semenenko Alexandra V., 5th-year Student, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7564-7322.

Kataeva Nadegda G., DM, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2241-5656.

Ivanova Svetlana A., DM, Professor, Head of the Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Deputy Director, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC; SSMU, Tomsk, Russian Federation ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

(✉) **Koroleva Ekaterina S.**, e-mail: kattorina@list.ru.

Received 14.07.2019

Accepted 12.09.2019

Поступила в редакцию 14.07.2019

Подписана в печать 12.09.2019