

Влияние неинвазивной стимуляции головного мозга на нейропластичность в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

© А.Е. ТЕРЕШИН¹, В.В. КИРЬЯНОВА¹, Д.А. РЕШЕТНИК², М.В. КАРЯГИНА², К.В. КОНСТАНТИНОВ³, С.В. ЛАПИН⁴, А.Н. МОШНИКОВА⁴

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Николаевская больница», Санкт-Петербург, Россия;

³Научно-исследовательское объединение «Клиника биоакустической коррекции», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) развивается в 10–80% случаев ишемического инсульта и ведет к значимому нарушению качества жизни пациентов. Стандартная программа когнитивной реабилитации включает в себя применение ноотропных препаратов и нейрокогнитивные тренировки. Дополнительное использование различных методик неинвазивной стимуляции головного мозга (НСГМ) может улучшить результаты реабилитации ПИКН.

Цель исследования. Изучение влияния разных вариантов НСГМ на синаптическую нейропластичность после ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде.

Материал и методы. Изучены результаты реабилитации 62 пациентов с синдромом ПИКН, перенесших ишемический инсульт. Больные были разделены на 5 групп. В контрольной группе пациентам проводили стандартизированную ноотропную терапию и курсовые занятия с нейропсихологом. Остальные пациенты были разделены на 4 группы, в которых в дополнение к базовой программе когнитивной реабилитации использовали разные варианты курсового применения НСГМ: фотохромотерапию (ФХТ) узкополосным оптическим излучением (УОИ) с длиной волны 530 нм (зеленый свет); ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС) низкоинтенсивным высокочастотным бегущим импульсным магнитным полем; инфракрасное излучение с длиной волны 1–56 мкм, модулированное терагерцевыми частотами (ИИМТ); биоакустическую коррекцию (БАК). Анализировали динамику изменения баллов по шкалам MMSE, FAB, Рошиной. С целью оценки влияния НСГМ на нейропластичность оценивали концентрации BDNF и антител к фрагменту NR2 рецептора NMDA до начала и после завершения курса реабилитации.

Результаты. Значения концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора во всех группах оставались стабильно выше нормы (более 2 нг/мл) на протяжении всего курса реабилитации. Выявлены отличия между группами в динамике концентрации в периферической крови BDNF. В контрольной группе отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение его концентрации почти в 2 раза к окончанию курса реабилитации. В группах рТМС и ИИМТ также зарегистрировано снижение концентрации BDNF в динамике, которое, однако, не достигало достоверного уровня. В группе БАК не установлено снижения уровня BDNF. В группе ФХТ имело место его повышение.

Заключение. Применение в программе когнитивной реабилитации пациентов с синдромом ПИКН разных вариантов НСГМ способствует повышению реабилитационного потенциала за счет активации нейротрофин-опосредованной синаптической нейропластичности. Наибольшим эффектом в отношении повышения нейропластичности после ишемического инсульта обладают ФХТ зеленым светом и БАК.

Ключевые слова: неинвазивная стимуляция головного мозга, физиотерапия, фотобиомодуляция, транскраниальная магнитная стимуляция, инфракрасное излучение, постинсультные когнитивные нарушения, восстановление когнитивных функций, BDNF.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Терешин А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-1982-8620>; eLibrary SPIN: 8637-8007

Кирьянова В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2412-7041>; eLibrary SPIN: 1461-5963

Решетник Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5176-2126>; eLibrary SPIN: 7567-4221

Карягина М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0021-6808>

Константинов К.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6675-6319>; eLibrary SPIN: 7845-9017

Лапин С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>; eLibrary SPIN: 9852-7501

Мошникова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-4604-0660>; eLibrary SPIN: 7252-3525

Автор, ответственный за переписку: Терешин А.Е. — e-mail: aet-spb@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Решетник Д.А., Карягина М.В., Константинов К.В., Лапин С.В., Мошникова А.Н. Влияние неинвазивной стимуляции головного мозга на нейропластичность в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(5):5–12. <https://doi.org/10.17116/kurort2022990515>

The effect of non-invasive brain stimulation on neuroplasticity in the early recovery period after ischemic stroke

© A.E. TERESHIN¹, V.V. KIRYANOVA¹, D.A. RESHETNIK², M.V. KARYAGINA², K.V. KONSTANTINOV³, S.V. LAPIN⁴, A.N. MOSHNIKOVA⁴

¹North-Western State Medical University, named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

²St. Petersburg SBHI «Nikolaevskaya hospital», St. Petersburg, Russia;

³Research Association «Clinic of Bioacoustic Correction», St. Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The post-stroke cognitive impairment syndrome (PSCI) develops in 10—80% cases of ischemic stroke and leads to a significant patients' quality of life impairment. The standard program of cognitive rehabilitation includes nootropic agents therapy and neuro-cognitive training. The additional various methods of non-invasive brain stimulation (NIBS) application can improve the results of PSCI rehabilitation.

Purpose of the study. Studying the different variants of NIBS influence on synaptic neuroplasticity in the early recovery period after ischemic stroke.

Material and methods. The rehabilitation of 62 patients with PSCI syndrome after ischemic stroke outcomes were studied. The patients were assigned to 5 groups. Patients from the control group underwent standardized nootropic therapy and course sessions with a neuropsychologist. The rest of the patients were divided into 4 groups, in which, in addition to the basic program of cognitive rehabilitation, different options for the course use of NIBS were used: photochromotherapy (PCT) with narrow-band optical radiation (NOR) with a wavelength of 530 nm (green light); rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) with a low-intensity high-frequency running pulsed magnetic field; infrared radiation with a wavelength of 1—56 microns, modulated by terahertz frequencies (IRMT); bioacoustic correction (BAC). We analyzed the dynamics of changes in scores of MMSE scales, FAB, Roshchina. In order to assess the effect of NIBS on neuroplasticity, the concentrations of BDNF and antibodies to the NR2 fragment of the NMDA receptor were evaluated before and after the completion of the rehabilitation course.

Results. Concentration values of antibodies to the NR2 subunit of the NMDA receptor in all groups remained consistently above the norm (more than 2 ng/ml) throughout the entire course of rehabilitation. Differences between groups in the dynamics of BDNF concentration in the peripheral blood were revealed. There was a significant ($p < 0.05$) decrease in its concentration by almost 2 times by the end of rehabilitation course in control group. In the rTMS and IRMT groups, a decrease in the BDNF concentration was also recorded in dynamics, which, however, did not reach a significant level. There was no decrease in BDNF levels in the BAC group. There was an increase of this level in the FHT group.

Conclusion. The use of different types of NIBS in the program of cognitive rehabilitation of patients with PSCI syndrome contributes to an increase in the rehabilitation potential due to the activation of neurotrophin-mediated synaptic neuroplasticity. Green light PCT and BAC have the greatest effect on increasing neuroplasticity after ischemic stroke.

Keywords: non-invasive brain stimulation, physiotherapy, photobiomodulation, transcranial magnetic stimulation, infrared radiation, post-stroke cognitive impairment, cognitive recovery, BDNF.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Tereshin A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-1982-8620>; eLibrary SPIN: 8637-8007

Kiryanova V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2412-7041>; eLibrary SPIN: 1461-5963

Reshetnik D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5176-2126>; eLibrary SPIN: 7567-4221

Karyagina M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0021-6808>

Konstantinov K.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6675-6319>; eLibrary SPIN: 7845-9017

Lapin S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>; eLibrary SPIN: 9852-7501

Moshnikova A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-4604-0660>; eLibrary SPIN: 7252-3525

Corresponding author: Tereshin A.E. — e-mail: aet-spb@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Tereshin AE, Kiryanova VV, Reshetnik DA, Karyagina MV, Konstantinov KV, Lapin SV, Moshnikova AN. The effect of non-invasive brain stimulation on neuroplasticity in the early recovery period after ischemic stroke. *Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy*. 2022;99(5):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort2022990515>

Введение

Синдром постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН), по данным разных авторов, развивается в 10—80% случаев после перенесенного ишемического инсульта [1, 2]. При этом могут наблюдаться нарушения

всех видов когнитивных функций: динамических параметров мышления, зрительно-пространственного ориентирования, исполнительных функций, памяти, вниманья, речи [3]. Необходимо отметить, что через 5 лет после ишемического инсульта почти у 30% пациентов с синдромом ПИКН отмечается развитие деменции [1].

Современные подходы к когнитивной реабилитации охватывают, как правило, два ключевых направления [1, 2]. Во-первых, это лекарственная терапия, преимущественно холинергическими препаратами и неконкурентными антагонистами глутаматных NMDA-рецепторов; во-вторых — нейрокогнитивный тренинг в виде курсовых занятий с медицинским психологом, направленных на стимуляцию нарушенных когнитивных функций у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Вместе с тем в последние 15—20 лет наблюдается существенный рост интереса к изучению аппаратных технологий, способных позитивно влиять на ПИКН. Хотя попытки применения физических лечебных факторов для стимуляции головного мозга предпринимались еще в 30-х годах прошлого века, сегодня этот подход переживает «ренессанс» [4].

К настоящему моменту сформировалось большое количество вариантов воздействия физических факторов на головной мозг: непосредственно через мозговой отдел черепа, а также опосредованно (трансфеноидально, трансорбитально, трансорально, транслингвально, трансвагально). В целом это направление в неврологии и психиатрии в приобрело общее название — неинвазивная стимуляция головного мозга (НСГМ), известное в англоязычной литературе как non-invasive brain stimulation [5, 6].

Различные варианты НСГМ заняли устойчивые позиции в программах реабилитации целого ряда неврологических, психиатрических и психологических нарушений: постинсультный двигательный и когнитивный дефицит, депрессия, хронические болевые синдромы, нарушения речи и глотания, шизофрения, мигрень, аддиктивное поведение [5, 7—13].

В ранних работах [14—17] был показан положительный вклад в реабилитацию синдрома ПИКН некоторых частных методик НСГМ: фотохромотерапии узкополосным оптическим излучением с длиной волны 530 нм (зеленый свет); ритмической транскраниальной магнитной стимуляции низкоинтенсивным высокочастотным бегущим импульсным магнитным полем; инфракрасного излучения с длиной волны 1—56 мкм, модулированного терагерцевыми частотами; биоакустической коррекции. Применение этих вариантов НСГМ в дополнение к базовой программе когнитивной реабилитации приводило к достоверному улучшению когнитивных функций пациентов, перенесших инсульт.

Важным аспектом в понимании репаративных процессов после повреждения головного мозга является представление о нейропластичности как ключевом механизме восстановления структурных и функциональных нарушений [18, 19]. Следует отметить, что нейропластичность рассматривается в качестве уникального свойства головного мозга адаптироваться к различным воздействиям путем оптимизации структурно-функциональной организации [20].

Нейропластичность реализуется на многих уровнях: нейрональном (изменение активности цитоскелетного транспорта, модуляция рецепторного аппарата синапсов, цитоплазматическая продукция белков), нейроглиальном, сосудистом, междоловом, межполушарном. Важнейшим элементом нейропластичности является синаптическая пластичность. Основные ее механизмы — модификация функциональной активности синапсов, изменение их количества, размера их активных зон, активация аксонального или дендритного спрутинга, модуляция возбудимости потенциалзависимых ионных каналов.

При ишемии головного мозга реализуется репаративный вариант синаптической пластичности. В последние годы исследователи находят все больше данных о вовлечении нейротрофических ростовых факторов (НРФ) в процессы синаптической пластичности [21]. При этом установлено, что наиболее значимую роль в активации репаративной синаптической пластичности играет мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [22, 23].

BDNF оказывает нейротрофическое действие через взаимодействие с двумя типами рецепторов: зрелая форма — через рецептор TrkB из группы тирозинкиназ (неонейрогенез, нейропластичность), проформа — через рецептор p75 семейства рецепторов фактора некроза опухоли (запуск апоптоза).

Высокие концентрации BDNF были выявлены в таких областях головного мозга, как кора больших полушарий, гиппокамп, гипоталамус, таламус, стриатум. Помимо нейронов, BDNF содержится в астроцитах и микроглии. Имеется отчетливый циркадный ритм секреции BDNF с пиком в утренние часы и минимумом в полночь.

Вне ЦНС BDNF обнаруживается в слюне, моче, крови, слезной жидкости, однако в гораздо меньших концентрациях, поскольку у человека белок довольно плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Установлена четкая корреляция между содержанием BDNF в головном мозге и периферической крови. При этом уровень вариабельности концентрации пептида в сыворотке крови достаточно высок и находится в пределах 1—10 нг/мл.

Снижение уровня BDNF играет важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний: депрессии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, эпилепсии. Известно, что уровень BDNF в крови повышается непосредственно после острого стресса и аэробных упражнений [24].

До сегодняшнего момента не разработаны лекарственные средства, способствующие повышению выработки BDNF. Как в физиологических условиях, так и при ишемическом повреждении важным фактором активации синтеза BDNF является аэробная физическая нагрузка, однако также установлена высокая эффективность НСГМ в активации нейропластичности и повышении содержания BDNF в головном мозге [25—27].

Необходимо отметить, что, по данным литературы, к 14-м суткам после ишемии головного мозга концентрация BDNF в периферической крови компенсаторно нарастает [28]. Это способствует активации синаптической нейропластичности и впоследствии восстановлению двигательных и когнитивных функций. Показано, что в остром периоде ОНМК концентрация BDNF в плазме крови повышается пропорционально объему поражения мозговой ткани [29].

Однако уже через 3 мес после ишемии головного мозга в крови пациентов определяется достоверное снижение уровня BDNF по сравнению с первыми сутками после развития ОНМК. Это можно трактовать как истощение потенциала нейротрофинзависимой нейропластичности [28, 30].

Выявлено, что низкие уровни BDNF связаны в перспективе с тяжелым неврологическим дефицитом, а также с плохим функциональным исходом и высокой инвалидизацией, что является косвенным отражением низкого потенциала нейропластичности при дефиците этого нейротрофина [31]. Более того, были проведены экспериментальные работы, результаты которых показали, что внутривенное введение BDNF способствует более быстрому восстановлению после ишемического инсульта за счет стимуляции нейро- и синаптогенеза [27].

Важным инструментом диагностики ишемического повреждения головного мозга, помимо применения технологий нейровизуализации, является применение специфических биомаркеров. По соотношению чувствительность/специфичность перспективным показателем в этом направлении является определение антител к NR2-фрагменту глутаматного N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора, разрушающегося в условиях локальной ишемии головного мозга [32]. Этот биомаркер пригоден для определения наличия ишемического процесса в мозге и степени разрушения мозговой ткани как в первые часы инсульта, так и в динамике. Наибольшее повышение маркера наблюдается в первые 3 сут ишемического инсульта, однако этот подъем в динамике может регистрироваться в течение 6 мес. Показано, что повышенные значения антител к NR2-пептиду (>2 нг/мл) могут рассматриваться в качестве критерия, ассоциированного с развитием и течением церебральной ишемии. Динамическая оценка уровня глутаматных биомаркеров в крови представляется актуальным направлением нейробиопредикции [33].

Из приведенных данных литературы можно заключить, что дополнительное применение НСГМ в программах постинсультной когнитивной реабилитации способно создать своего рода «терапевтическое окно» возможностей, когда разнообразные реабилитационные воздействия могут быть более эффективны в условиях активации нейропластичности с помощью физических лечебных факторов.

Цель исследования — изучение влияния различных вариантов НСГМ на синаптическую нейропластич-

ность головного мозга у пациентов после ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде.

Материал и методы

Для оценки влияния различных вариантов НСГМ на когнитивные функции и нейропластичность головного мозга после перенесенного ишемического инсульта было проведено динамическое обследование 62 пациентов с синдромом ПИКН, которые проходили медицинскую реабилитацию второго этапа в отделении реабилитации СПб ГБУЗ «Николаевская больница». Наблюдавшиеся пациенты находились в раннем восстановительном периоде ОНМК и поступали в отделение реабилитации спустя 1–6 мес после развития ишемического инсульта. Средний срок нахождения в отделении реабилитации составил $28,4 \pm 4,8$ сут.

Пациенты были разделены на пять групп. В контрольной группе применялась базовая программа когнитивной реабилитации в виде перорального приема акатинола мемантина в стандартных дозировках в сочетании с курсом из 10 занятий продолжительностью 1 ч с медицинским психологом по классическим стимульным методикам А.Р. Лурии [34]. Остальные пациенты были разделены на четыре группы, в которых в дополнение к базовой программе когнитивной реабилитации, применявшейся в контрольной группе, использовали разные варианты курсового применения НСГМ, подтвердившие свою эффективность в восстановлении когнитивных функций у пациентов с синдромом ПИКН в ранних работах: фотохромотерапия (ФХТ) узкополосным оптическим излучением (УОИ) с длиной волны 530 нм (зеленый свет); ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) низкоинтенсивным высокочастотным бегущим импульсным магнитным полем; инфракрасное излучение с длиной волны 1–56 мкм, модулированное терагерцевыми частотами (ИИМТ); биоакустическая коррекция (БАК) [14–17]. Все варианты НСГМ применяли в виде курса из 10 процедур, проводившихся через день.

В группе ФХТ применяли курсовое воздействие УОИ с длиной волны 530 нм (зеленый свет) транс-орбитально по 2 мин на каждую глазницу при закрытых глазах пациента с мощностью излучения 90 мВт, а затем этим же излучением с аналогичной длиной волны воздействовали на шейно-воротниковую зону лабильно в течение 8 мин с мощностью излучения 120 мВт [14].

В группе рТМС применяли курсовое воздействие бегущим импульсным магнитным полем. Облучение проводили по битемпоральной методике с применением приставки «Оголовье». Использовали переменное реверсивное бегущее магнитное поле с величиной индукции магнитного поля 45 мТл, базовой ча-

стотой 50 Гц, частотой модуляции 10 Гц («частотное окно» для альфа-ритма) в течение 10 мин [15].

Пациентам группы ИИМТ применяли курсовое воздействие инфракрасным излучением с длиной волны 1–56 мкм, модулированными терагерцевыми частотами в диапазоне 0,086–7,5 мм (0,02–8 ТГц), с мощностью излучения 30 мВт и плотностью потока излучения 2,4 мВт/см². Излучатель устанавливали в проекции акупунктурной точки Бай-Хуэй (VG-20), соответствующей центральной теменной области, на расстоянии 10 см от поверхности кожи по авторской методике [16, 35]. Длительность одной процедуры составляла 22,5 мин.

В группе БАК выполняли курсовое физиотерапевтическое воздействие, которое заключалось в прослушивании больными акустических стимулов, предъявление которых было синхронизировано с собственной текущей электроэнцефалографией (ЭЭГ). Для этого проводили регистрацию ЭЭГ по 4 каналам в точках Fp1, Fp2, O1, O2, униполярно относительно объединенных ушных электродов с частотой дискретизации 250 Гц. По запатентованному разработчиками алгоритму создавали акустический образ собственной ЭЭГ путем программного согласования текущих параметров биоэлектрической активности головного мозга с параметрами предъявляемых акустических стимулов, которые пациент прослушивал в пассивном режиме в течение 15 мин [17].

Состав групп обследованных пациентов по полу и возрасту представлен в **табл. 1**. Из данных таблицы видно, что группы были сравнимы по возрасту и полу.

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет; наличие подтвержденного с помощью методов нейровизуализации ишемического инсульта головного мозга; наличие верифицированного медицинским психологом синдрома ПИКН, напрямую связанных с инсультом.

Критериями невключения служили: хронические сопутствующие заболевания в стадии обострения или декомпенсации; выраженные речевые нарушения; выраженная деменция; наличие в анамнезе когнитивных нарушений, предшествовавших развитию инсульта.

Количественную оценку когнитивных функций в динамике осуществляли по шкалам MMSE, FAB, Рожиной.

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту

Table 1. Distribution of examined patients by sex and age

Группа	Число пациентов, абс. (муж/жен)	Средний возраст, годы
Контроль	18 (11/7)	61,7±7,7
ФХТ	7 (4/3)	57,7±13,2
pTMC	9 (7/2)	58,9±8,0
ИИМТ	18 (14/4)	61,8±7,1
БАК	10 (7/3)	63,4±12,3
Итого	62 (43/19)	61,1±9,0

Характер ишемического повреждения головного мозга по типу глутаматергической эксайтотоксичности подтверждали путем определения в сыворотке крови пациентов антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора, образующихся при разрушении рецептора в ответ на поступление в периферическую кровь его субъединиц, проходящих через гематоэнцефалический барьер. По данным литературы, эти антитела могут сохраняться выше нормального уровня (более 2,0 нг/мл) до 6 мес после ишемии головного мозга [32].

Для количественного определения антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора глутамата в сыворотке крови использовали диагностические наборы для иммуноферментного анализа фирмы DRD (Россия). В основе анализа лежит «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. На первом этапе инкубации антитела из сыворотки реагируют с твердой фазой лунок микропланшета, покрытых NR2-пептидом. На втором этапе, после 3-кратной промывки планшета, специфические антитела, захваченные на микропланшете, реагируют со вторыми антителами — белком А, меченным пероксидазой хрена, с последующим образованием иммунного комплекса. После повторной 4-кратной промывки планшета количественное определение иммунного комплекса проводили с использованием субстрата ТМВ, реакция которого с белком А-HRP останавливается при добавлении стоп-реагента. Изменение окрашивания лунок планшета определяли по стандартной калибровочной кривой поглощения при длинах волн 450 и 630 нм на приборе ELx800 компании BioTek Instruments Inc. (США). Согласно инструкции к набору, у здоровых лиц содержание NR2-антител в сыворотке не превышает 2,0 нг/мл.

С целью оценки влияния применявшихся вариантов НСГМ на процессы нейропластичности изучали динамику концентрации в периферической крови ключевого маркера синаптической нейропластичности — мозгового нейротрофического фактора BDNF до и после завершения реабилитации.

Количественное определение BDNF в сыворотке крови проводили с помощью диагностических наборов для иммуноферментного анализа фирмы ChemiKine (США). В основе анализа лежит «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. На первом этапе инкубации BDNF из сыворотки крови реагируют с твердой фазой лунок микропланшета, покрытых мышиными моноклональными антителами к BDNF человека. На втором этапе, после 4-кратной промывки планшета, образованные на микропланшете комплексы реагируют с биотинилированными мышиными anti-BDNF моноклональными антителами. На третьем этапе, после повторной 4-кратной промывки планшета, к образовавшемуся комплексу добавляют раствор конъюгата, меченный пероксидазой хрена. После очередной 4-кратной промывки планшета ко-

личественное определение иммунокомплекса проводили с использованием субстрата ТМВ с последующей остановкой реакции при добавлении стоп-реагента. Изменение окрашивания лунок планшета определяли по стандартной калибровочной кривой поглощения при длине волны 450 нм на приборе ELx800 компании «BioTek Instruments Inc.» (США).

Исследование было одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (выписка из протокола №5 от 14.05.19).

Полученные данные анализировали с применением компьютерных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и Statistica for Windows 10 (StatSoft, США). Непрерывные количественные значения для малых выборок анализировали путем оценки парного *T*-критерия Вилкоксона, который расценивали как достоверный при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты комплексной нейропсихологической оценки когнитивного статуса пациентов в динамике приведены в **табл. 2**. Как видно из данных **табл. 2**, во всех группах к окончанию курса реабилитационных мероприятий было зафиксировано достоверное улучшение когнитивных функций.

На следующем этапе исследования были проанализированы динамические изменения концентрации в сыворотке крови уровня антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора, а также BDNF при поступлении и при выписке из отделения реабилитации. Результаты представлены в **табл. 3**. Значения концентрации ан-

тител к NR2-субъединице NMDA-рецептора во всех группах оставались стабильно выше нормальных значений (более 2 нг/мл) на протяжении всего курса реабилитации, что согласуется с данными литературы о сохранении их повышенного уровня до 6 мес после ишемического повреждения головного мозга [32, 33].

Вместе с тем в обследованных группах пациентов отмечались характерные особенности в отношении динамики концентрации в периферической крови мозгового нейротрофического фактора BDNF. Так, в контрольной группе было выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение его концентрации почти в 2 раза к окончанию курса реабилитации. В группах рТМС и ИИМТ также было зарегистрировано снижение концентрации BDNF в динамике, которое, однако, не достигало достоверного уровня.

В группе БАК практически не произошло снижения уровня BDNF, а в группе ФХТ имело место даже некоторое его повышение к окончанию проведения курса реабилитационных мероприятий.

Как уже упоминалось выше, в ответ на острую ишемию головного мозга резко повышается концентрация BDNF как в ткани головного мозга, так и в периферической крови, что является отражением активации синаптической нейропластичности, направленной на репарацию ишемического повреждения. Однако уже в начале раннего восстановительного периода наблюдается уменьшение уровня BDNF ниже базальных значений, что свидетельствует об истощении резервов активации нейропластичности. Рост или как минимум неснижение уровня BDNF в раннем восстановительном периоде может быть основой для повышения реабилитационного потенциа-

Таблица 2. Динамика показателей когнитивной сферы в обследованных группах (баллы)

Table 2. Dynamics of indicators of the cognitive sphere (points) in the examined groups

Группа	Шкала MMSE		Шкала FAB		Шкала Рошиной	
	до	после	до	после	до	после
Контроль	23,4±5,6	27,0±3,7*	13,1±3,4	16,1±3,5*	21,1±5,9	17,0±5,8*
ФХТ	25,4±3,0	27,4±3,2*	13,1±4,5	16,7±1,6*	23,0±6,3	18,7±6,9*
рТМС	26,1±1,9	28,6±1,4*	14,3±2,5	17,9±0,3*	19,3±8,4	16,9±7,9*
ИИМТ	25,7±3,0	28,4±1,6*	15,2±2,1	17,1±1,2*	16,5±6,7	14,2±5,6*
БАК	24,9±5,0	28,8±0,8*	12,3±4,3	16,6±1,9*	20,4±7,4	16,4±5,4*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — различие достоверно ($p < 0,05$).

Note. Here and in Table 3: * — significant difference ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей в обследованных группах

Table 3. Dynamics of laboratory parameters in the examined groups

Группа	NR2 антитела, нг/мл			BDNF, нг/мл		
	до	после	Δ	до	после	Δ
Контроль	3,3±1,9	2,7±1,2	-0,6±1,6	10,5±6,5	6,0±4,2	-4,4±6,9*
ФХТ	3,3±2,4	4,0±2,1	0,7±1,6	5,7±4,2	6,8±4,2	1,1±5,5
рТМС	4,5±2,8	3,9±2,4	-0,6±3,8	8,8±4,2	4,8±3,8	-3,9±6,9
ИИМТ	3,8±1,8	4,3±1,6	0,5±2,0	7,2±4,8	5,3±4,3	-1,8±5,8
БАК	3,1±1,3	3,9±1,6	0,8±1,6	9,7±4,9	9,1±5,0	-0,6±6,5

ла за счет активации нейротрофин-опосредованной нейропластичности, основного механизма нейрорепарации после ишемического инсульта.

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что присоединение НСГМ к стандартной программе когнитивной реабилитации обуславливает отсутствие выраженного снижения уровня BDNF после пикового повышения в острейшем периоде, что, в свою очередь, формирует «терапевтическое окно» для реализации терапевтических эффектов реабилитационных методов других модальностей.

В целом можно заключить, что, несмотря на положительные результаты когнитивной реабилитации как в традиционном варианте (сочетание лекарственной терапии и когнитивного тренинга), так и при дополнительном применении разных вариантов НСГМ, в последнем случае наблюдается отсутствие достоверного снижения уровня BDNF, что можно рассматривать как положительный фактор, способствующий повышению эффективности реабилитационных мероприятий за счет дополнительной активации нейротрофин-опосредованной синаптической нейропластичности. При этом наиболее эффективными в этом отношении, как следует из полученных данных, являются методики ФХТ и БАК.

Нежелательных явлений, возникших в ходе проведения настоящего исследования, не зафиксировано.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что дополнительное применение в программе комплексной когнитивной реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт и имеющих синдром ПИКН, разных вариантов НСГМ способствует повышению реабилитационного потенциала за счет активации нейротрофин-обусловленной синаптической нейропластичности.

Наибольшим эффектом в отношении активации постинсультной нейропластичности обладают методики ФХТ УОИ с длиной волны 530 нм (зеленый свет) и БАК.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — А.Е. Терешин, В.В. Кирьянова, Д.А. Решетник, К.В. Константинов, С.В. Лапин; выполнение лабораторных исследований — С.В. Лапин, А.Н. Мошникова; сбор и обработка материала — А.Е. Терешин, М.В. Карягина; статистическая обработка данных — А.Е. Терешин, К.В. Константинов, А.Н. Мошникова; написание текста — А.Е. Терешин; редактирование — В.В. Кирьянова, К.В. Константинов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. *Когнитивные нарушения: руководство для врачей*. М. 2019. Emelin AYu, Lobzin VYu, Vorob'ev SV. *Kognitivnye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachej*. М. 2019. (In Russ.).
2. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях*. 3-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ; 2013. Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri cerebrovaskulyarnykh zabolevaniyah*. 3rd ed. М. 2013. (In Russ.).
3. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема. *Русский Медицинский Журнал*. 2018;12(1):32-37. Ekusheva EV. Cognitive impairment — relevant interdisciplinary problem. *RMJ*. 2018;12(1):32-37. (In Russ.).
4. Киспаева Т. *Когнитивная реабилитация в остром периоде церебрального инсульта. Принципы и методы воздействия*. Chisinau: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2012. Kispayeva T. *Kognitivnaya reabilitaciya v ostrom periode cerebral'nogo insul'ta. Principy i metody vozdeystviya*. Chisinau: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2012. (In Russ.).
5. Kubis N. Non-invasive brain stimulation to enhance post-stroke recovery. *Front Neural Circuits*. 2016;10:56. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00056>
6. Mijail DS, Michael JK. Techniques and devices to restore cognition. *Behav Brain Res*. 2008;192(2):149-165. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.04.007>
7. Lage C, Wiles K, Shergill SS, Tracy DK. A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *J Neural Transm*. 2016;123:1479-1490. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1592-8>
8. O'Connell N, Wand B, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8(9):CD008208. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub2>
9. Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Калдыков А.С., Бердникович Е.С., Бергельсон Т.М., Цыпуштанова М.М. Неинвазивная стимуляция мозга в реабилитации пациентов с постинсультной афазией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(3-2):23-28. Belopasova AV, Dobrynina LA, Kadykov AS, Berdnikovich ES., Bergelson TM, Tsyupshatanova MM. Noninvasive brain stimulation in the rehabilitation of patients with post-stroke aphasia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(3-2):23-28. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003223>
10. Barwood C, Murdoch B. rTMS as a treatment for neurogenic communication and swallowing disorders. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(2):77-91. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01710.x>
11. Fröhlich F, Lustenberger C. Neuromodulation of sleep rhythms in schizophrenia: Towards the rational design of non-invasive brain stimulation. *Schizophr Res*. 2020;221:71-80. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.003>
12. Brighina F, Raieli V, Messina LM, et al. Non-invasive Brain Stimulation in Pediatric Migraine: A Perspective From Evidence in Adult Migraine. *Front Neurol*. 2019;2(10):364. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00364>
13. Червяков Е.И., Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Коржова Ю.Е., Супонева Н.А., Черникова Л.А., Пирадов М.А. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;12:7-18. Chervyakov AV, Poydasheva AG, Korzhova NA, Suponeva NA, Chernikova LA, Piradov MA. Rhythmic transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry. *Journal of neurology and psychiatry*. 2015;12:7-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511127-18>
14. Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Решетник Д.А., Ефимова М.Ю., Савельева Е.К. Фотохромотерапия узкополосным оптическим излучением с длиной волны 530 нм в когнитивной реабилитации пациентов с очаговыми поражениями головного мозга. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2019;11(1):27-38. Tereshin AE, Kiryanova VV, Reshetnik DA, Efimova MYu, Savelyeva EK. Photochromotherapy using narrow-band optical radiation of 530 nm wave-

- length in cognitive rehabilitation of patients with focal brain lesions. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(1):27-38. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/mechnikov201911127-38>
15. Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Решетник Д.А., Карягина М.В., Савельева Е.К., Ефимова М.Ю. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция низкоинтенсивным бегущим импульсным магнитным полем в реабилитации пациентов с синдромом постинсультных когнитивных нарушений. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2020;12(2):1-62. Tereshin AE, Kiryanova VV, Reshetnik DA, Efimova MYu, Karyagina MV, Savelyeva EK. Application of rhythmic transcranial magnetic stimulation with low-intensive running pulsed magnetic field in the rehabilitation of patients with post-stroke cognitive impairment syndrome. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(2):51-62. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/mechnikov202012251-62>
 16. Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Решетник Д.А., Ефимова М.Ю., Карягина М.В., Савельева Е.К. Инфракрасное излучение, модулированное терагерцевыми частотами, в когнитивной реабилитации пациентов, перенесших инсульт. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2018;12(107):56-65. Tereshin AE, Kiryanova VV, Reshetnik DA Karyagina MV, Efimova MYu, Karyagina MV, Savelyeva EK. Infrared radiation modulated by terahertz frequency band in the cognitive rehabilitation of stroke patients. *Bulletin of neurology, psychiatry and neurosurgery*. 2018;12(107):56-65. (In Russ.).
 17. Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Константинов К.В., Решетник Д.А., Ефимова М.Ю., Карягина М.В., Савельева Е.К. Биоакустическая коррекция в когнитивной реабилитации пациентов с очаговыми поражениями головного мозга. *Вестник восстановительной медицины*. 2019;5:47-56. Tereshin AE, Kiryanova VV, Konstantinov KV, Reshetnik DA, Efimova MYu, Karyagina MV, Savelyeva EK. Bioakusticheskaya korekciya v kognitivnoj reabilitacii pacientov s ochagovymi porazheniyami golovnogogo mozga. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2019;5:47-56. (In Russ.).
 18. Shah PP, Szaflarski JP, Allendorfer J, Hamilton RH. Induction of neuroplasticity and recovery in post-stroke aphasia by non-invasive brain stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013;7:1-17.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00888>
 19. Гуляева Н.В. Молекулярные механизмы нейропластичности: расширяющаяся вселенная. *Биохимия*. 2017;82(3):365-371. Gulyaeva NV. Molekulyarnye mekhanizmy nejroplastichnosti: rasshiryayushchayasya vseleynaya. *Biohimiya*. 2017;82(3):365-371. (In Russ.).
 20. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте. *Анналы неврологии*. 2016;10(1):57-64. Damulin IV, Ekusheva EV. Klinicheskoe znachenie fenomena nejroplastichnosti pri ishemichestom insulte. *Annaly neurologii*. 2016;10(1):57-64. (In Russ.).
 21. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2010;8:62-68. Bogolepova AN, Chukanova EI. Problema nejroplastichnosti v neurologii. *Zhurnal neurologii i psichiatrii*. 2010;8:62-68. (In Russ.).
 22. Leal G, Bramham C, Duarte C. BDNF and hippocampal synaptic plasticity. *Vitam Horm*. 2017;104:153-195.
<https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.10.004>
 23. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;220:223-250.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9
 24. Швайковская А.А., Жанаева С.Я., Евсюкова А.В., Тихонова М.А., Даниленко К.В., Афтанас Л.И. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) и его диагностическая значимость при измерении в крови: аналитический обзор. *Якутский медицинский журнал*. 2020;3:105-110. Shvajkovskaja AA, Zhanaeva SJ, Evsjukova AV, Tihonova MA, Danilenko KV, Aftanas LI. Nejrotroficheskij faktor mozga (BDNF) i ego diagnosticheskaja znachimost' pri izmerenii v krvi: analiticheskij obzor. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2020;3:105-110. (In Russ.).
 25. Luo J, Zheng H, Zhang L, et al. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Improves Functional Recovery by Enhancing Neurogenesis and Activating BDNF/TrkB Signaling in Ischemic Rats. *Int J Mol Sci*. 2017;20:18(2):455.
<https://doi.org/10.3390/ijms18020455>
 26. He W, Fong P, Leung T, Huang Y-Z. Protocols of non-invasive brain stimulation for neuroplasticity induction. *Neurosci Lett*. 2020;6(719):133437.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.045>
 27. Huang Y, Lu M, Antal A, et al. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(11):2318-2329.
 28. Королева Е.С., Бразовская Н.Г., Левчук Л.А., Казаков С.Д., Ромадина Н.Ю., Алифирова В.М. Оценка уровней нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора на этапах реабилитации в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):30-36. Koroleva ES, Brazovskaja NG, Levchuk LA, Kazakov SD, Romadina NJu, Alifirova VM. Ocenka urovnej nejronspecificheskoj enolazy i mozgovogo nejrotroficheskogo faktora na etapah reabilitacii v ostrom i ranem vosstanovitel'nom periodah ishemichestogo insult'a. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8):30-36. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012008230>
 29. Кемстач В.В., Коростовцева Л.С., Свиричев Ю.В., Саковский И.В., Голловкова-Кучерявая М.С., Бочкарев М.В., Васильева Е.Ю., Казакова Е.Е. Роль нейротрофического фактора головного мозга в нарушении и реабилитации психических процессов при ишемическом инсульте. *Вестник психофизиологии*. 2020;2:110-119. Kemstach VV, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Sakovsky IV, Golovkova-Kucheraivaia MS, Bochkarev MV, Vasilyeva EYu, Kazakova EE. The role of brain-derived neurotrophic factor in mental impairment and rehabilitation after stroke. *Vestnik psichofiziologii*. 2020;2:110-119. (In Russ.).
 30. Абраменко Ю.В., Слюсарь Т.А. Содержание церебрального нейротрофического фактора у пациентов пожилого возраста в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский алфавит*. 2019;1(2):48-51. Abramenko JuV, Sljusar' TA. Evaluated serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in elderly patients with acute ischemic stroke. *Medicinskij alfavit*. 2019;1(2):48-51. (In Russ.).
 31. Karantali E, Kazis D, Papavasileiou V, et al. Serum BDNF levels in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):297.
<https://doi.org/10.3390/medicina57030297>
 32. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б., Вавилова Т.В., Поспелова М.Л., Иванова Н.Е. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):27-36. Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, Vavilova TV, Pospelova ML, Ivanova NE. NR2 Antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker. *Arterial'naja gipertenzija*. 2020;26(1):27-36. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36>
 33. Вознюк И.А., Пономарев Г.В., Харитонов Т.В., Гоголева Е.А., Овдиенко О.А., Сергеева Т.В., Липатова Л.В., Сивакова Н.А., Дамбинова С.А., Скородец А.А. Диагностические особенности уровня антител к NR2-пептиду у пациентов с хронической ишемией мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(2):5-12. Voznyuk IA, Ponomarev GV, Kharitonova TV, Gogoleva EA, Ovdienko OA, Sergeeva TV, Lipatova LV, Sivakova NA, Dambinova SA, Skoromets AA. The diagnostic value of NR2 antibodies level in patients with chronic cerebral ischemia. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noj neurologii*. 2021;15(2):5-12. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25692/ACEN.2021.2.1>
 34. Балашова Е.Ю., Ковязина М.С. *Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы*. 4-е изд. М.: Генезис; 2014. Balashova EYu, Kovyazina MS. *Nejropsichologicheskaya diagnostika. Klassicheskie stimuly'nye materialy*. 4th ed. M. 2014. (In Russ.).
 35. Реуков А.С., Наймушин А.В., Симаков К.В., Морошкин В.С., Козленок А.В., Преснухина А.П. Применение инфракрасного излучения, модулированного терагерцевыми частотами, в комплексной терапии больных острым ишемическим инсультом. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(1):94-102. Reukov AS, Naymushin AV, Simakov KV, Moroshkin VS, Kozlenok AV, Presnukhina AP. Use of the infrared radiation modulated by terahertz frequencies in complex therapy of patients with acute ischemic stroke. *Arterial'naja gipertenzija*. 2016;22(1):94-102. (In Russ.).

Получена 28.03.2022

Received 28.03.2022

Принята в печать 07.04.2022

Accepted 07.04.2022