

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.831-009.11
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15116>
ISSN – 2073-8137

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА В КРОВИ КАК ПРЕДИКТОР ДОЛГОСРОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Н. В. Ларина, А. И. Гордиенко, С. В. Власенко, Н. В. Химич, Л. Л. Корсунская, В. Б. Павленко

Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

DYNAMICS OF BDNF LEVELS IN THE BLOOD AS A PREDICTOR OF LONG-TERM EFFICIENCY OF ADMINISTERING SOFTWARE-HARDWARE IN REHABILITATION OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Larina N. V., Gordienko A. I., Vlasenko S. V., Khimich N. V., Korsunskaya L. L., Pavlenko V. B.

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Проведено исследование динамики нейротрофического фактора мозга в крови детей с детским церебральным параличом (ДЦП) на различных этапах восстановительного лечения с применением программно-аппаратного комплекса «Неинвазивный интерфейс «Мозг – Компьютер – Экзоскелет кисти-2». Результаты клинико-лабораторного обследования 90 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет со спастическими формами ДЦП свидетельствуют о том, что успешная реабилитация тесно ассоциирована с выраженным уменьшением концентрации нейротрофического фактора мозга в периферической крови на 10-й день после завершения восстановительного лечения, что может быть использовано в качестве раннего предиктора его долгосрочной эффективности.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, интерфейс «мозг – компьютер – экзоскелет кисти», реабилитация

The study of the dynamics of the BDNF level in the blood of children with infantile cerebral palsy (CP) at various stages of rehabilitation treatment using the hardware-software complex «Non-invasive interface «Brain – Computer – Exoskeleton of the hand-2» was carried out. The results of clinical and laboratory examination of 90 patients aged 12 to 18 years with spastic forms of cerebral palsy indicate that successful rehabilitation is closely associated with a pronounced decrease in the concentration of brain-derived neurotrophic factor in the peripheral blood on the 10th day after the completion of rehabilitation treatment, which may be used as an early predictor of its long-term effectiveness.

Keywords: infantile cerebral palsy, interface «brain – computer – exohand», rehabilitation

Для цитирования: Ларина Н. В., Гордиенко А. И., Власенко С. В., Химич Н. В., Корсунская Л. Л., Павленко В. Б. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА В КРОВИ КАК ПРЕДИКТОР ДОЛГОСРОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):496-499. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15116>

For citation: Larina N. V., Gordienko A. I., Vlasenko S. V., Khimich N. V., Korsunskaya L. L., Pavlenko V. B. DYNAMICS OF BDNF LEVELS IN THE BLOOD AS A PREDICTOR OF LONG-TERM EFFICIENCY OF ADMINISTERING SOFTWARE-HARDWARE IN REHABILITATION OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):496-499. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15116> (In Russ.)

БОС – биологическая обратная связь
ДЦП – детский церебральный паралич
НИМК-Экзокисть – Неинвазивный интерфейс «Мозг – Компьютер – Экзоскелет кисти-2»

НТФ – нейротрофические факторы
ЦНС – центральная нервная система
BDNF – нейротрофический фактор мозга
TrkB – тропомиозиновые тирозинкиназные рецепторы В

Детский церебральный паралич (ДЦП) продолжает оставаться на первых позициях в ряду нозологических форм органических поражений нервной системы у детей-инвалидов,

что обусловлено значительным прогрессом технологий оказания неонатальной помощи, повышением выживаемости новорожденных, относящихся к группе повышенного риска в отношении

ДЦП [1, 2]. Российская Федерация в этом плане не является исключением, и в ряде регионов, неблагоприятных по распространенности ДЦП, прирост числа больных за последние несколько лет составил более 12 % [3].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, к ДЦП относится группа психоречевых и моторных непрогрессирующих синдромов, которые являются следствием повреждения головного мозга во внутриутробном, интранатальном и раннем постнатальном периодах развития ребенка. В большинстве случаев данная патология начинается внутриутробно, а наблюдаемое многообразие постнатальных клинических проявлений ДЦП определяется тем этапом пренатального развития ЦНС, на протяжении которого повреждающий фактор воздействовал на формирующийся мозг [4, 5].

На сегодняшний день ДЦП относится к incurable болезням, поскольку методы терапии, позволяющие полностью восстановить структуру и функции поврежденных участков мозга, пока отсутствуют. Однако, учитывая потенциально высокую способность коры головного мозга ребенка к спонтанной или индуцированной реорганизации нейрональных сетей, частичное восстановление нарушенных функций при ДЦП является хотя и сложной, но вполне реальной задачей [6]. Ранее была показана высокая клиническая эффективность применения комбинированной методики «Неинвазивный интерфейс «Мозг – Компьютер – Экзоскелет кисти» в реабилитации детей с ДЦП, которую характеризовали по возможности выполнения навыков самообслуживания, силе мышц верхних конечностей, уровню спастичности, по динамике работоспособности, устойчивости внимания с помощью специализированных оценочных шкал [7, 8].

Очевидно, что на клеточно-молекулярном уровне успешная реабилитация детей с ДЦП тесно связана с активизацией нейропластичности и нейрогенеза. Важнейшими медиаторами этих процессов являются нейротрофические факторы (НТФ), секретируемые преимущественно нервной тканью (нейронами, глией) с многочисленными трофическими, метаболическими и структурными свойствами [9]. Одним из таких является нейротрофический фактор мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF), который на ранних этапах развития нервной системы вовлечен в процессы формирования синапсов, дифференцировки, созревания и выживания нейронов, а во взрослом мозге обеспечивает модуляцию синаптической пластичности [10, 11]. Поскольку содержание BDNF в периферической крови прямо коррелирует с уровнем BDNF в ЦНС, его можно рассматривать в качестве биомаркера процессов нейропластичности, нейрогенеза и нейропротекции, а также как показатель ответа на проводимую терапию и предиктор ее эффективности [12, 13].

Цель исследования – изучение содержания BDNF в крови детей с ДЦП при восстановительном лечении с применением программно-аппаратного комплекса НИМК-Экзокисть.

Материал и методы. Клинико-лабораторное исследование проведено на базе поликлинического отделения клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки и центральной научно-исследовательской лаборатории медицинской академии (структурных подразделений федерального университета). Обследовано 90 детей обоего пола в возрасте от 12 до 18 лет (средний возраст

14,5±1,4 лет) с диагнозом ДЦП, который был установлен в соответствии с критериями МКБ-10. От родителей или законных представителей всех детей получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Перед началом исследования все пациенты прошли неврологический осмотр. В структуре неврологических нарушений имелись гемипарез или тетрапарез в сочетании с гиперкинетическим или атактическим синдромами, с уровнем двигательной активности по критериям классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy, GMFCS) не более III. Способность выполнять бытовые навыки оценивалась при помощи модифицированной шкалы Френчай (Modified Franchay Scale, MFS) – оценки в баллах двигательной функции в виде возможности выполнения ежедневных обиходных действий и с использованием теста ABILHAND-Kids (оценка родителями двигательной функции руки ребенка в быту, которая состоит из 3 граф по степени возможности выполнения навыка: «невозможно», «трудно», «легко»).

Для восстановительного лечения двигательной функции руки применялся программно-аппаратный комплекс НИМК-Экзокисть-2 [7, 8]. Пациент проходил 10 занятий по одинаковой схеме: одно занятие в день из трех сессий по 10 мин с перерывом на отдых не менее пяти минут. В течение занятия каждая из ситуаций продолжительностью по 10 секунд повторялась 24 раза. При точном выполнении пациентом задания на воображение движений фиксирующая взор белая метка окрашивалась в зеленый цвет и экзоскелет выполнял разжатие кисти; при недостаточном воображении метка осталась белой, а экзоскелет не срабатывал.

Динамику восстановления бытовых навыков характеризовали на 10-й день после завершения процедуры реабилитации. Долгосрочный эффект восстановительного лечения с применением программно-аппаратного комплекса НИМК-Экзокисть-2 оценивали через 6 месяцев.

Непосредственно перед началом процедуры реабилитации и на 10-й день после ее завершения от каждого пациента получали образцы венозной крови, стабилизированной K3-EDTA. Плазму крови отделяли центрифугированием и хранили в низкотемпературной морозильной камере (-70 °C) не более 2 месяцев. Концентрацию BDNF в образцах плазмы крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов SEA011Hu (Enzyme-linked immunosorbent Assay Kit For Brain Derived Neurotrophic Factor) компании Cloud-Clone Corp. (USA).

Для статистической обработки данных использовали программу STATISTICA 10 (StatSoft Inc.). Результаты представлены в виде медианы (Me), а также 1-го и 3-го интерквартильных интервалов (Q1; Q3). При сравнении достоверности различий между одноименными показателями до и после реабилитации для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический T-критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. Ретроспективно все обследованные пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошло 74 ребенка-инвалида, у которых через 6 месяцев после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса НИМК-Экзокисть-2 был зарегистрирован позитивный, долгосрочный и стабильный клиниче-

ский эффект. Вторую группу составили 26 детей-инвалидов, у которых позитивный клинический эффект после проведения курса реабилитации был нестабильным и непродолжительным.

По результатам клинического обследования пациентов, проведенного на 10-й день после восстановительного лечения с использованием программно-аппаратного комплекса было установлено, что у всех детей с ДЦП из первой группы после окончания курса реабилитации зарегистрировано достоверное увеличение объема бытовых навыков, оцениваемых при помощи теста ABILHAND-Kids (табл. 1) и шкалы Френчай (табл. 2). У детей с ДЦП из второй группы также отмечена достаточно выраженная тенденция к расширению объема выполняемых бытовых навыков, однако наблюдаемые изменения были статистически незначимыми.

Таблица 1

Динамика бытовых навыков по тесту ABILHAND-Kids после реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса НИМК-Экзокисть-2

Выполнение бытовых навыков	Первая группа (n=74)		Вторая группа (n=26)	
	До реабилитации	После реабилитации	До реабилитации	После реабилитации
Невозможно, баллы	8,6	4,95*	9,1	8,7
Трудно, баллы	8,8	9,95*	7,8	8,25
Легко, баллы	3,6	6,1*	3,1	3,9

* Достоверные различия по сравнению со значением показателя до реабилитации ($p < 0,01$).

Таблица 2

Динамика повседневных навыков по шкале Френчай и содержания BDNF в крови у детей после реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса НИМК-Экзокисть-2 (Me (Q1; Q3))

Показатель	Первая группа (n=74)		Вторая группа (n=26)	
	До реабилитации	После реабилитации	До реабилитации	После реабилитации
Шкала Френчай, баллы	37 (22,75; 63,75)	54* (30; 72,75)	38 (24,35; 62,25)	40 (24,85; 62,75)
Концентрация нейротрофического фактора BDNF, пкг/мл	109,5 (83,0; 186,8)	77,1* (55,3; 126,4)	115,5 (85,3; 192,7)	103,5 (83,0; 186,8)

* Достоверные различия по сравнению со значением показателя до реабилитации ($p < 0,001$).

Изучение динамики содержания BDNF в венозной крови показало, что у детей с ДЦП из первой группы на 10-й день после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса наблюдалось существенное снижение его концентрации (в среднем на 29,6 % по сравнению с уровнем в крови непосредственно перед восстанови-

тельным лечением, $p < 0,001$) (табл. 2). У детей с ДЦП из второй группы уменьшение концентрации BDNF в венозной крови на 10-й день после курса реабилитации было незначительным и в среднем не превышало 10 % по сравнению с его содержанием до начала лечения ($p > 0,05$).

Проведенное исследование показало, что успешное применение программно-аппаратного комплекса НИМК-Экзокисть-2 для реабилитации детей с ДЦП, а также достижение стабильного и долгосрочного клинического эффекта ассоциировано с достоверным снижением концентрации циркулирующего BDNF.

На первый взгляд это представляется парадоксальным, так как активизация нейропластичности и нейрогенеза должна сопровождаться повышенным синтезом различных НТФ, включая BDNF. Известно, что эффекторные функции BDNF реализуются при его взаимодействии с тропомиозиновыми тирозинкиназными рецепторами B (TrkB) на клетках-мишенях, что запускает внутриклеточные каскады синтеза различных белков и ведет к множественным эффектам: росту аксонов, созреванию дендритов и повышению синаптической пластичности [14]. TrkB обильно экспрессируются клетками мозга и представлены двумя изоформами: полнофункциональным TrkB-рецептором (Full-length TrkB) и TrkB-рецептором с отсутствующим внутриклеточным киназным доменом (truncated TrkB). BDNF способен связываться и интернализироваться обеими изоформами TrkB, однако трансдукцию активационного сигнала обеспечивает только полнофункциональная форма TrkB [15].

Не исключено, что снижение концентрации BDNF в периферической циркуляции у детей с ДЦП из первой группы обусловлено триггерным эффектом проводимой БОС-терапии, который заключается в существенном увеличении экспрессии полнофункциональной формы TrkB-рецепторов на нейрональных клетках-предшественниках. Активно взаимодействуя с BDNF, эти клетки-предшественники трансформируются в нейроны нужного медиаторного назначения, замещающие поврежденные структуры мозга и обеспечивающие стабильный и долговременный эффект восстановительного лечения с применением программно-аппаратного комплекса НИМК-Экзокисть-2. Вместе с тем вследствие активного связывания и интернализации BDNF непосредственно клетками нервной ткани содержание этого НТФ в крови существенно снижается, что и показали результаты проведенного исследования.

Заключение. Таким образом, успешная реабилитация детей с ДЦП с применением программно-аппаратного комплекса НИМК-Экзокисть-2 тесно ассоциирована с выраженным уменьшением концентрации BDNF в периферической крови на 10-й день после завершения восстановительного лечения, что может быть использовано в качестве раннего предиктора долгосрочной эффективности данного варианта БОС-терапии. Предположительно, это может быть обусловлено триггерным воздействием БОС-терапии, что ведет к активному связыванию и интернализации BDNF непосредственно в нервной ткани, из-за чего его концентрация в периферической циркуляции существенно снижается.

Финансирование. Исследование поддержано Федеральной целевой программой Министерства науки и высшего образования РФ RFMEFI60519X0186.

Информированное согласие: В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, в редакции 2000); исследование выполнено

согласно основным правилам к проведению клинических исследований и одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Lamberts R. P., Burger M., du Toit J., Langerak N. G. A Systematic Review of the Effects of Single-Event Multi-level Surgery on Gait Parameters in Children with Spastic Cerebral Palsy. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0164686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164686>
2. Rogoveanu O., Tutescu N., Kamal D., Alexandru D., Kamal C. Correlations between risk factors and functional evolution in patients with spastic quadriplegia. *J. Med. Life*. 2016;9(2):170-176. <https://doi.org/10.1016/journal.ejpn.201902001>
3. Батышева Т. Т., Крапивкин А. И., Царегородцев А. Д., Сухоруков В. С., Тихонов С. В. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(6):7-15. [Batysheva T. T., Krapivkin A. I., Tsaregorodtsev A. D., Sukhorukov V. S., Tikhonov S. V. Rehabilitation of children with the pathology of central nervous system. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. – *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(6):7-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15>
4. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020;16:1505-1518. <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>
5. Patel D. R., Neelakantan M., Pandher K., Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Translat. Ped*. 2020;9(1):125-135. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>
6. Provenzi L., Giusti L., Caglia M., Rosa E., Mascheroni E., Montiroso R. Evidence and Open Questions for the Use of Video-Feedback Interventions With Parents of Children With Neurodevelopmental Disabilities. *Frontiers in Psychology*. 2020;11:1374. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01374>
7. Ларина Н. В., Корсунская Л. Л., Власенко С. В. Комплекс «Экзокисть-2» в реабилитации верхней конечности при детском церебральном параличе с использованием неинвазивного интерфейса «Мозг-компьютер». *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):44-50. [Larina N. V., Korsunskaya L. L., Vlasenko S. V. The «Exo Hand-2» complex in the rehabilitation of the upper limb in cerebral palsy using the non-invasive interface «Brain-computer». *Nervno-mishechnie bolezni*. – *Neuromuscular diseases*. 2019;9(4):44-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-4-44-50>
8. Корсунская Л. Л., Савчук Е. О., Ларина Н. В., Фалалеев А. П., Савчук Е. А. [и др.]. Эффективность применения комбинированной методики «Неинвазивный интерфейс «Мозг – Компьютер – Экзоскелет кисти» в сочетании с ноотропной терапией в реабилитации детей с детским церебральным параличом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):58-61. [Korsunskaya L. L., Savchuk E. O., Larina N. V., Falaleev A. P., Savchuk E. A. [et al.]. The effect of the technology «Non-invasive interface «Brain – computer – exo-hand» in combination with nootropic therapy in the rehabilitation of children with cerebral palsy. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):58-61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15012>
9. Skaper S. D. Neurotrophic Factors: An Overview. *Methods Mol. Biol*. 2018;1727:1-17. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_1
10. Kowiański P., Lietzau G., Ewelina Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell. Molec. Neurobiol*. 2018;38:579-593 <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>
11. Lucini C., D'Angelo L., Cacialli P., Palladino A., de Girolamo P. BDNF, Brain, and Regeneration: Insights from Zebrafish. *Internat. J. Molec. Sci*. 2018;19:3155. <https://doi.org/10.3390/ijms19103155>
12. Lima Jacobbo B., Doorduyn J., Klein H. C., Dierckx R., Bromberg E., de Vries E. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Molec. Neurobiol*. 2019;56(5):3295-3312. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>
13. Benarroch E. E. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology*. 2015;84(16):1693-1704. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001507>
14. Zhang J. C., Yao W., Hashimoto K. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Curr. Neuropharm*. 2016;14(7):721-731. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160119094646>
15. Guo W., Nagappan G., Lu B. Differential effects of transient and sustained activation of BDNF-TrkB signaling. *Develop. Neurobiol*. 2018;78(7):647-659. <https://doi.org/10.1002/dneu.22592>

Сведения об авторах:

Ларина Наталья Валериевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии; тел.: 89787198555; e-mail: n.v.larina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6996-4823>

Гордиенко Андрей Иванович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ; тел.: 89787819621; e-mail: uu4jey@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1475-6138>

Власенко Сергей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры; тел.: 89787665546; e-mail: vlasenko65@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1417-1164>

Химич Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 89787259510; e-mail: natkhimich@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5202-4413>

Корсунская Лариса Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии; тел.: 89787378455; e-mail: neurocrimea@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>

Павленко Владимир Борисович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей психологии и психофизиологии; тел.: 89787335575; e-mail: vpav55@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3311-3688>