

Роль нейротрофических факторов в процессе реабилитации детей с детским церебральным параличом

Ларина Н.В., Гордиенко А.И., Корсунская Л.Л., Химич Н.В.
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский
федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь
Россия, Республика Крым, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Улучшение функции верхней конечности при детском церебральном параличе (ДЦП) — одна из главных задач реабилитационного лечения и социализации пациента.

Цель исследования — определение динамики концентрации нейротрофических факторов (НТФ) в периферической крови у детей с ДЦП на фоне восстановительного лечения с использованием методики «неинвазивный интерфейс “мозг — компьютер — экзоскелет кисти”» («НИМК — экзоскелет кисти»).

Пациенты и методы. Обследован 151 пациент в возрасте от 12 до 18 лет со спастическими формами ДЦП. В комплекс реабилитационного лечения были включены тренировки на программно-аппаратном комплексе «НИМК — “Экзокисть-2”». Определялась динамика уровня спастичности, мышечной силы в паретичных конечностях, объема бытовых навыков, концентрации НТФ (фактора роста головного мозга — BDNF; нейротрофинов 3 и 4/5 — NT3, NT4/5; факторов роста фибробластов — FGF1 и FGF2) в периферической крови.

Результаты и обсуждение. Получен положительный результат применения комбинированной методики «НИМК — экзоскелет кисти» в реабилитации детей с ДЦП, выразившийся в увеличении силы мышц верхних конечностей, повышении работоспособности, улучшении бытовых навыков и устойчивости внимания. Одновременно отмечено существенное снижение концентрации ряда НТФ: BDNF, NT3 и NT4/5, FGF1 и FGF2 — на 10-й день после завершения восстановительного лечения.

Заключение. Результаты клинического и лабораторного исследования показывают, что улучшение моторных функций верхних конечностей у детей со спастическими формами ДЦП при использовании методики «НИМК — экзоскелет кисти» сопряжено со снижением концентрации НТФ в периферической крови, что может свидетельствовать об их активном вовлечении в данный процесс.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; неинвазивный интерфейс «мозг — компьютер — экзоскелет кисти»; реабилитация; нейротрофические факторы.

Контакты: Наталья Валериевна Ларина; n.v.larina@mail.ru

Для ссылки: Ларина НВ, Гордиенко АИ, Корсунская ЛЛ, Химич НВ. Роль нейротрофических факторов в процессе реабилитации детей с детским церебральным параличом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):12–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-12-19

The role of neurotrophic factors in the rehabilitation of children with cerebral palsy

Larina N.V., Gordienko A.I., Korsunskaya L.L., Khimich N.V.

*S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol
5/7, Lenin Boulevard, Simferopol 295051, Republic of Crimea, Russia*

Improving the function of the upper limb in children with cerebral palsy (CP) is one of the main tasks of rehabilitation treatment and socialization of the patient.

Objective: to determine the dynamics of the concentration of neurotrophic factors (NTFs) in the peripheral blood of children with CP during rehabilitation treatment using the non-invasive interface “brain — computer — exoskeleton of the hand” (“NIMK — exoskeleton of the hand”).

Patients and methods. 151 patients aged 12 to 18 years with spastic forms of CP were examined. The complex of rehabilitation treatment included training on the hardware and software complex “NIMK — Exokist-2”. The dynamics of the spasticity level, muscle strength in the paretic limbs, the level of household skills, the concentration of NTFs (brain growth factor — BDNF; neurotrophins 3 and 4/5 — NT-3, NT-4/5; fibroblast growth factors — FGF-1 and FGF-2) in peripheral blood were determined.

Results and discussion. A positive result was obtained from the use of the combined technique “NIMK — exoskeleton of the hand” in the rehabilitation of children with CP due to an increase in the upper limbs muscle strength, an increase in working capacity, an improvement in everyday skills and stability of attention. At the same time, a significant decrease in the concentration of a number of NTFs was noted: BDNF, NT-3 and NT4/5, FGF-1 and FGF-2 — on the 10th day after the completion of rehabilitation treatment.

Conclusion. The results of clinical and laboratory studies show that during the use of the “NIMK — exoskeleton of the hand” technique the improvement in the upper limbs motor functions in children with spastic forms of CP is associated with a decrease in the concentration of NTFs in the peripheral blood, which may indicate their active involvement in this process.

Keywords: *cerebral palsy; non-invasive interface “brain – computer – hand exoskeleton”; rehabilitation; neurotrophic factors.*

Contact: *Natalya Valerievna Larina; n.v.larina@mail.ru*

For reference: *Larina NV, Gordienko AI, Korsunskaya LL, Khimich NV. The role of neurotrophic factors in the rehabilitation of children with cerebral palsy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):12–19.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2022-6-12-19*

Детский церебральный паралич (ДЦП) сохраняет лидирующие позиции в структуре детской инвалидности и социальной дезадаптации детей-инвалидов. Учитывая потенциально высокую способность коры головного мозга ребенка к спонтанной или индуцированной реорганизации нейронных сетей, частичное восстановление нарушенных функций при ДЦП является хотя и сложной, но вполне реальной задачей [1–3]. В последние годы в реабилитационном лечении детей с ДЦП все чаще применяется терапия с использованием различных видов роботизированной техники и технологий, основанных на принципе формирования внешней цепи биологической обратной связи (БОС). Так, в основе инновационной методики восстановительного лечения «неинвазивный интерфейс “мозг – компьютер”» (НИМК) лежит теория создания устойчивых связей между неповрежденными участками мозга при помощи роботизированных устройств, компенсирующих нарушенные моторные и сенсорные функции организма ребенка-инвалида. Ранее нами была показана высокая клиническая эффективность применения комбинированной методики «НИМК – экзоскелет кисти» в реабилитации детей с ДЦП, которую характеризовали по возможности выполнения навыков самообслуживания, силе мышц верхних конечностей, уровню спастичности, динамике работоспособности, устойчивости внимания с помощью специализированных оценочных шкал [4].

Получив значимый положительный результат в предшествующих работах применения комбинированной методики «НИМК – экзоскелет кисти» в реабилитации детей с ДЦП, выразившийся в увеличении силы мышц верхних конечностей, повышении работоспособности, улучшении бытовых навыков и устойчивости внимания, мы поставили задачу определения возможного механизма обеспечения данного процесса. Необходимо подчеркнуть, что все наши пациенты достаточно длительное время жили с существующим сформировавшимся стабильным неврологическим дефицитом. Мы выдвинули гипотезу, что целенаправленная физическая, когнитивная и эмоциональная активность детей при проведении наших процедур, а также активная и, как правило, бурная поддержка их родственниками формируют аналог острого стресса в головном мозге, приводящего к активизации процессов нейропластичности. Доказательством данной гипотезы, по нашему мнению, могло явиться изменение уровня активности нейротрофических факторов (НТФ).

Поскольку содержание НТФ в периферической крови прямо коррелирует с их уровнем в ЦНС, этот факт можно рассматривать в качестве биомаркера процессов нейропластичности и нейрогенеза, синаптогенеза, а также как показатель эффективности ответа на проводимую терапию [5–7].

Целью данного исследования являлось изучение динамики концентрации НТФ (фактора роста головного мозга – BDNF; нейротрофинов 3 и 4/5 – NT3 и NT4/5; факторов

роста фибробластов – FGF1 и FGF2) в крови детей с ДЦП при восстановительном лечении с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”», а также оценка возможности использования значений концентрации НТФ как маркеров эффективности реабилитационного лечения.

Пациенты и методы. Клинико-лабораторное исследование проводилось на базе Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (поликлиническое отделение Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки и центральная научно-исследовательская лаборатория Медицинской академии им. С.И. Георгиевского) в соответствии с протоколом, рассмотренным и одобренным комитетом по биоэтике. Обследован 151 пациент мужского и женского пола в возрасте от 12 до 18 лет (средний возраст – $14,5 \pm 1,4$ года) с диагнозом ДЦП. От родителей или законных представителей всех детей было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Перед началом исследования все пациенты прошли неврологический осмотр. В структуре неврологических нарушений у пациентов был выявлен геми- или тетрапарез, в ряде случаев 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 выше III. Двигательную функцию оценивали с использованием следующих неврологических шкал: Модифицированная шкала спастичности Эшворт (Modified Ashworth Scale for Grading Spasticity, MASGS; оценка степени тяжести и частоты сопротивления пассивным движениям по 5-балльной шкале); Модифицированная шкала Тардье (Modified Tardieu Scale, MTS; 5-уровневая оценка мышечного сопротивления при быстром и медленном пассивном движении); Шкала оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований. Для шкал Эшворта, Тардье и Шкалы оценки мышечной силы учитывались только показатели кисти (средние по сгибателям и разгибателям в лучезапястном суставе). Способность выполнять бытовые навыки оценивалась при помощи Модифицированной шкалы Френчай (Modified Franchay Scale, MFS; оценка 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 трех граф по степени возможности выполнения навыка: «невозможно», «трудно», «легко»).

Для восстановительного лечения двигательной функции руки применялся программно-аппаратный комплекс «НИМК – “Экзокисть-2”», производителем которого является консорциум в составе: НПО «Андроидная техника», РНИМУ им. Н.И. Пирогова и Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Использованная

система неинвазивного нейроинтерфейса основана на программном анализе изменений паттерна электроэнцефалограммы, возникающих при представлении движения руки (разгибание кисти). Пациент проходил 10 занятий по унифицированной схеме: одно занятие в день из трех сессий по 10 мин с перерывом на отдых не менее 5 мин. Пациент находился в кресле на расстоянии 1 м от экрана монитора, на который подавались визуальные команды на воображение движений левой или правой руки или расслабление. В течение занятия каждая из ситуаций продолжительностью по 10 с повторялась 24 раза. При точном выполнении пациентом задания фиксирующая взор белая метка окрашивалась в зеленый цвет и перчатка экзоскелета выполняла пассивное разгибание кисти; при недостаточном воображении движения метка оставалась белой и экзоскелет не срабатывал. Динамику восстановления двигательных функций руки характеризовали по указанным выше неврологическим шкалам на 10-й день после завершения процедуры реабилитации.

Все обследованные пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от применяемых методик реабилитационного лечения. Программа реабилитационного лечения в 1-й группе (n=52) включала стандартный курс реабилитационного лечения (лечебную физкультуру, массаж паретичных конечностей, электростимуляцию антагонистов спастичных мышц) в сочетании с использованием тренировок на программно-аппаратном комплексе «НИМК – “Экзокисть-2”». Пациенты 2-й группы (n=35) дополнительно получали ноотропный пептидгигический препарат Церебролизин® в виде внутримышечных инъекций по 2 мл ежедневно в течение 10 дней за 40 мин до тренировок на НИМК. Третью группу составили 39 детей-инвалидов, у которых в программу восстановительного лечения входил стандартный курс реабилитации в сочетании с тренировками на программно-аппаратном комплексе «НИМК – “Экзокисть-2”», внутримышечными инъекциями препарата Церебролизин® и ботулинотерапией в спастичные мышцы кисти. В группу сравнения вошли 25 детей

с диагнозом ДЦП, получавшие курс стандартного реабилитационного лечения. Ограничением данного исследования служит отсутствие рандомизации при формировании групп пациентов.

Непосредственно перед началом процедуры реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”» и на 10-й день после ее завершения от каждого пациента получали образцы венозной крови, стабилизированной K3-EDTA. Плазму крови отделяли центрифугированием при 1000 g в течение 10 мин и хранили в низкотемпературной морозильной камере (-70 °C) не более 2 мес. Концентрацию НТФ 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. (США) в соответствии с инструкцией производителя.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me), а также 1-го и 3-го интерквартильных интервалов [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении значимости различий между одноименными показателями до и после проведения реабилитации для проверки нулевой гипотезы использовался непараметрический Т-критерий Вилкоксона.

Результаты. В результате клинического обследования пациентов с ДЦП, проведенного на 10-й день после курса восстановительного лечения, было установлено, что в 1–3-й группах, в программе реабилитации которых использовался программно-аппаратный комплекс «НИМК – “Экзокисть-2”», значительно уменьшилась спастичность и увеличилась сила мышц кисти (табл. 1). В то же время у детей с ДЦП, отнесенных к группе сравнения, значимых изменений по этим показателям не выявлено.

Проведенный анализ возможности выполнения повседневных навыков показал (табл. 2), что у всех пациентов с ДЦП из 1–3-й групп после окончания курса реабилитации зарегистрировано значимое увеличение объема бытовых

Таблица 1. *Изменение уровня спастичности в паретичной кисти у пациентов с ДЦП после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”», Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 1. *Changes in the level of spasticity in the paretic hand in patients with cerebral palsy after rehabilitation using the NIMK-Exokist-2 software and hardware complex, Me [25th; 75th percentile]*

Показатель	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=39)		Группа сравнения (n=25)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Шкала Эшворт, баллы:								
справа	2 [2; 3,25]	1 [1; 3]*	2 [2; 3]	1 [1; 3]*	3 [2; 4]	2 [1; 3]*	3 [2; 3]	3 [2; 3]
слева	3 [2; 3]	2 [1; 2]*	3 [1,5; 3]	2 [1; 2]*	3 [2; 4]	2 [1; 3]*	3 [2; 4]	3 [2; 4]
Шкала Тардье, баллы:								
справа	2 [1; 2]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]	2 [1; 2]
слева	2 [1; 2]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]	1 [1; 2]*	2 [1; 2,5]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]	2 [1; 2]
Шкала мышечной силы (сгибатели), баллы:								
справа	3,5 [3; 4]	4 [3; 4]*	3 [3; 4]	4 [3; 5]*	3 [3; 4]	4 [3; 4,5]*	3 [3; 4]	3 [3; 4]
слева	3 [3; 4]	4 [3; 4]*	3 [3; 4]	4 [3; 5]*	3 [2; 4]	4 [3; 4]*	3 [3; 4]	3 [3; 4]

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

навыков, оцениваемых при помощи теста ABILHAND-Kids. Мы просили также родителей пациентов с ДЦП описать их собственную оценку результатов реабилитации, акцентируя внимание на возможности самообслуживания и уменьшении зависимости от окружающих. Родителями подчеркивалось, что пациенты продемонстрировали (причем многие из них — впервые в жизни) возможность самостоятельно одеваться, застегивать молнию, принимать пищу, умываться. Мы считаем увеличение объема бытовых навыков, возможностей самообслуживания и уменьшение зависимости от окружающих в повседневной жизни наиболее важным результатом проведенного курса реабилитации. Некоторые пациенты впервые в жизни смогли удержать в руке карандаш и нарисовать картинку и написать буквы. У детей с ДЦП из группы сравнения также отмечена четкая тенденция к расширению объема выполняемых бытовых навыков, однако наблюдаемые изменения были статистически незначимыми.

Родители обратили внимание также на повышение социализации детей, появление у них уверенности в своих возможностях, облегчение общения со сверстниками, значительное улучшение эмоционального фона, показателей самочувствия, активности, настроения.

Изучение динамики содержания НТФ в венозной крови показало, что у детей с ДЦП в группах с реабилитационным лечением, включавшим тренировки при помощи программно-аппаратного комплекса «НИМК — “Экзокисть-2”», на 10-й день после проведения реабилитации наблюдается существенное снижение концентрации ряда НТФ: BDNF; NT3 и NT4/5; FGF1 и FGF2. Наибольшее снижение уровня НТФ было отмечено в 1-й группе пациентов, что, по нашему мнению, является отражением «истинной» нейропластичности с активным связыванием нейротрофинов и их усвоением. Во 2-й и 3-й группах снижение уровня НТФ было менее выражено, что, вероятно, объясняется дополнительным введением нейропептидического препарата Церебролизин®, являющегося экстракорпоральным источником НТФ. Вместе с тем у детей с ДЦП из группы контроля уменьшение концентрации НТФ в венозной крови на 10-й день после курса реабилитации было незначительным (табл. 3).

Значимых изменений концентрации других НТФ не было зафиксировано ни в одной из групп (табл. 4).

Обсуждение. Нейропластичность может проявляться как для отдельной клетки (потенциация и/или компенсация функции, защита от повреждения), так и на уровне интегративной работы мозга в целом (адаптация, обучение) [8–11]. Важнейшими медиаторами этих процессов являются НТФ, секретируемые преимущественно нервной тканью (нейронами, глией). НТФ представлены суперсемейством достаточно крупных гомодимерных белков, контролирующими все ключевые этапы организации нейрональной сети: рост аксонов и дендритов, трафик мембранных рецепторов, высвобождение нейротрансмиттеров, образование и функционирование синапсов, поддержку механизмов долговременной потенциации; выживание, дифференцировку и синаптогенез нервных клеток [8–10]. Эффекторные функции нейротрофинов большей частью реализуются при их взаимодействии с тропомиозиновыми тирозинкиназными рецепторами (Trk) на клетках-мишенях, что запускает внутриклеточные каскады синтеза различных белков и ведет к множественным эффектам: росту аксонов, созреванию и выживанию нейронов, дендритов и повышению синаптической пластичности [12]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что НТФ могут ослаблять повреждающее действие ишемии, а также участвуют в репаративных процессах, таких как аксональная регенерация и нейрогенез [11, 13]. По мнению ряда исследователей, во взрослом мозге основной функцией НТФ считается модуляция синаптической пластичности [14–16].

Была показана роль активации НТФ в головном мозге после острого повреждения — инсульта, черепно-мозговой травмы, серьезного стресса и др. Все указанные выше функции НТФ в процессе морфологического и функционального восстановления мозга способствуют нейрогенезу, глиогенезу, ангиогенезу, синаптогенезу, и к их активизации, по-видимому, ведут биохимические процессы, происходящие в мозге при остром повреждении [5, 6, 10, 13, 15, 17–21]. Единичные работы продемонстрировали активацию выброса НТФ после физической активности, причем большая часть понимания этих изменений концентрации касалась BDNF и исходила из исследований на животных [13]. Только в одном исследовании оценивалась концентрация BDNF в периферической крови после аэробных упражнений у людей, но также после острого повреждения (после инсульта), и была показана корреляция уровня BDNF и когнитивных функций [6].

Таблица 2. Динамика показателей выполнения бытовых навыков по тесту ABILHAND-Kids у детей с ДЦП после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК — “Экзокисть-2”», баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Dynamics of performance of household skills according to the ABILHAND-Kids test in children with cerebral palsy after rehabilitation using the NIMK — Exokist-2 software and hardware complex, scores, Me [25th; 75th percentile]

Выполнение бытовых навыков	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=39)		Группа сравнения (n=25)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Невозможно	4 [1; 8,25]	3 [0; 6,25]*	4 [0; 9]	2 [0; 7]*	6 [4; 14]	5 [2,5; 10,5]**	5 [2; 8]	5 [2; 7]
Трудно	9 [4,75; 12]	7,5 [3,75; 10]**	7 [4; 10]	6 [3; 8]***	7 [4; 10]	7 [3; 9]***	8 [4; 10]	8 [4; 9]
Легко	6 [2; 12]	8 [4; 13,25]*	8 [2,5; 12,5]	11 [3,5; 17]*	4 [1; 8]	5 [2; 11]***	9 [5; 11]	9 [5; 12]

Примечание. Значимые различия по сравнению со значением показателя до реабилитации: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$.

Проведенное нами исследование показало, что применение программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”» для реабилитации детей с ДЦП оказывает положительный эффект в виде увеличения объема движений за счет снижения уровня спастичности и увеличения мышечной силы, а также расширения объема бытовых навыков и возможности самообслуживания. Улучшение моторных функций сопряжено со снижением концентрации НТФ в периферической крови.

В ходе реабилитации отмечена выраженная динамика содержания в крови пациентов факторов роста фибробластов (fibroblast growth factors, FGF), которые представляют собой группу многофункциональных сигнальных молекул. У млекопитающих семейство FGF состоит из 22 структурно родственных белков, которые участвуют в органогенезе, ре-

моделировании ткани, контроле нервной системы, ангиогенезе и регулировании обмена веществ. В норме все белки семейства FGF участвуют в синаптической пластичности мозга и процессах обучения и памяти [22]. Нейрогенез у взрослых млекопитающих в гиппокампе, например, во многом зависит от FGF2 [20, 23, 24]. При нейрональном повреждении FGF повышают выживаемость нейронов, улучшают регионарный мозговой кровоток и спраутинг нейронов (от англ. sprouting, т. е. «прорастание» аксонов), стимулируют и контролируют нейрогенез [7, 15, 17, 25–29].

В зависимости от способа действия, механизма секреции и конечного биологического результата семейство FGF делят на несколько подсемейств. Белки подсемейства FGF1 представляют собой полипептиды с мощным трофическим действием на нейроны, глию и эндотелиальные клетки;

Таблица 3. Динамика концентраций НТФ в крови у детей с ДЦП после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”», продемонстрировавших значимые изменения, пкг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Dynamics of blood neurotrophic factors content in children with cerebral palsy after rehabilitation using the NIMK-Exokist-2 software and hardware complex, which demonstrated significant changes, pg/mL, Me [25th; 75th percentile]

НТФ	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=39)		Группа сравнения (n=25)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
BDNF	108,77 [77,77; 140,73]	67,62 [39,3; 88,3]***	90,54 [65,8; 149,44]	77,44 [59,13; 125,9]*	93,62 [77,24; 160,4]	77,19 [55,47; 112,1]***	124,38 [82,51; 150,5]	117,84 [65,92; 147]
FGF1	16,37 [9,39; 23,2]	9,65 [6,07; 15,6]*	11,09 [3,21; 17,08]	9,24 [2,72; 26,37]**	16,88 [8,25; 29,04]	11,56 [4,21; 17,44]*	12,5 [7,05; 25,78]	12,64 [8,14; 22,33]
FGF2	24,9 [20,14; 30]	16,63 [14,13; 18,57]*	25,4 [22,66; 29,1]	20,1 [17,1; 22,06]***	25,41 [19,9; 29,11]	19,98 [17,23; 22,9]***	24,15 [20,73; 28,78]	25,87 [20,1; 130,5]
NT3	97,4 [77,84; 123,9]	82,42 [64,9; 99,43]***	98,53 [78,44; 134,8]	87,37 [63,15; 110]*	94,15 [76,82; 117,9]	85,22 [64,9; 101,9]***	103,18 [86,22; 129,5]	99,72 [76,42; 130,1]
NT4/5	53,33 [35,21; 66,91]	31,44 [22,21; 42,4]***	35,94 [21,35; 60,86]	26,97 [21,06; 46,5]**	50,6 [32,64; 84,8]	38,61 [21,15; 62,19]**	39,69 [28,09; 59,79]	36,43 [24,43; 58,28]

Примечание. Значимые различия по сравнению со значением показателя до реабилитации: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 4. Динамика концентраций НТФ в крови у детей с ДЦП после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”», не продемонстрировавших значимые изменения, пкг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 4. Dynamics of blood neurotrophic factors content in children with cerebral palsy after rehabilitation using the NIMK-Exokist-2 software and hardware complex, which did not demonstrated significant changes, pg/mL, Me [25th; 75th percentile]

НТФ	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=39)		Группа сравнения (n=25)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
NGF	21,09 [13,30; 28,55]	21,56 [12,57; 26,88]	17,98 [12,11; 24,01]	17,40 [14,79; 21,66]	23,81 [17,99; 26,59]	20,88 [14,34; 24,06]	16,54 [12,79; 25,06]	16,42 [10,53; 23,2]
IGF1	0,20 [0,15; 0,25]	0,21 [0,16; 0,26]	0,22 [0,16; 0,27]	0,21 [0,18; 0,26]	0,22 [0,18; 0,27]	0,21 [0,15; 0,26]	0,18 [0,15; 0,25]	0,24 [0,19; 0,31]
GDNF	1,56 [1,17; 2,11]	1,50 [1,28; 2,06]	1,7 [1,27; 2,09]	1,47 [1,21; 1,9]	1,47 [1,06; 1,88]	1,39 [1,12; 1,8]	1,59 [1,19; 2,56]	1,64 [1,1; 2,33]
CNTF	23,66 [19,57; 30,29]	26,36 [20,38; 34,94]	28,08 [23,64; 30,41]	28,39 [25,44; 33,07]	26,36 [23,22; 30,01]	25,9 [22,26; 30,29]	25,81 [19,36; 30,84]	26,77 [23,26; 35,21]

Примечание. NGF – фактор роста нервов; IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1; GDNF – глиальный нейротрофический фактор; CNTF – цилиарный нейротрофический фактор.

ключевыми функциями подсемейства FGF1 в нервной системе являются участие в нейрогенезе, дифференцировке нейронов, глиогенезе, стимуляции роста аксонов. В 1-й группе концентрация FGF1 после реабилитационного лечения снизилась существенно — на 41%, во 2-й — на 17%, в 3-й — на 22%.

FGF2 называют основным, или базовым, фактором из семейства FGF; он обладает широкой митогенной активностью, ответственен за выживание клеток и участвует во множестве биологических процессов, включая эмбриональное развитие, рост клеток, морфогенез, репарацию тканей. Изменение концентрации FGF2 было также выраженным и составило в 1-й группе 33%, во 2-й — 21 % и в 3-й — 22%. По всей видимости, это связано с участием FGF2 в синаптической пластичности мозга и процессах нейрогенеза.

Мы получили также значимую динамику нейротрофинов 3 и 4/5 (NT3, NT4/5). Наиболее выражено динамика концентрации НТФ в процессе реабилитации проявилась в изменении содержания NT4/5. В 1-й группе снижение концентрации этого фактора составило 41%, во 2-й группе — 25%, в 3-й — 24%. Данный факт, по всей видимости сопряжен с тем, что NT4/5 участвует в регуляции роста прежде всего двигательных аксонов и процессе миелинизации, а также обеспечивает выживание и дифференцировку нейронов различных популяций [9, 30].

NT3 обеспечивает рост и дифференцировку новых нейронов и, что типично для него, аксонов и синапсов, участвует в регенерации поврежденных нейрональных структур. Динамика концентрации NT3 оказалась несколько менее выраженной и составила 16; 12 и 10% соответственно группам. NT3 уникален тем, что он потенциально может стимулировать большое число нейронов, учитывая его способность активировать два тирозинкиназных рецептора нейротрофинов (TrkC и TrkB). NT3 воздействует на элонгацию и спраутинг (удлинение и ветвление) двигательных аксонов [31].

Изменение концентрации мозгового нейротрофического фактора (brain derived neurotrophic factor, BDNF) было значимым: 1-я группа — 38%, 2-я группа — 15%, 3-я группа — 18%. BDNF относится к числу важнейших медиаторов нейропластичности и нейрогенеза [32–34]. В ЦНС обнаружены как зрелые формы BDNF, так и предшественники — проBDNF. BDNF участвует в развитии и сохранении нейронов мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа [13, 16, 18].

Представляется крайне интересным сравнение и сопоставление действия различных НТФ, так как данные исследования могут объяснить комплексный эффект и активацию одновременно нескольких НТФ. В одном исследовании изучалось и сравнивалось нейротрофическое действие NGF, BDNF, NT3 и NT4/5 на выживаемость и дифференцировку нейронов полосатого тела эмбрионов крыс. Результаты показали, что NGF не оказал никакого эффекта, а введение

BDNF привело к увеличению общей выживаемости нейронов на 40%, увеличению числа нейронов, экспрессирующих кальбиндин, в 3–5 раз и увеличению числа ГАМК-ассоциированных нейронов на 80%. Обработка NT3 и NT4/5 приводила к несколько меньшему (2–3-кратному) увеличению числа нейронов, экспрессирующих кальбиндин, и увеличению числа нейронов ГАМК, аналогичному тому, которое индуцируется BDNF [12]. В другом исследовании рост стриарных культур в присутствии NT4/5 приводил к повышению выживаемости клеток и повышению экспрессии ГАМК, что указывает на трофическое действие на нейроны стриарной ГАМК [35].

Исследование, сравнивающее эффекты влияния BDNF и NT4/5 на защиту нейронов, показало, что выживаемость норадренергических нейронов значительно повышалась под действием NT4/5, но в значительно меньшей степени — под действием BDNF [36]. Было показано, что повторные супранигральные инфузии BDNF и NT3 усиливают поведенческую и электрофизиологическую функцию дофамина и увеличивают метаболизм дофамина в хвостатом ядре; однако было обнаружено, что NT3 значительно менее эффективен, чем BDNF [31].

По нашему мнению, можно полагать, что снижение концентрации ряда важнейших НТФ в периферической крови у детей с ДЦП, получавших лечение с использованием НИМК, обусловлено триггерным эффектом проводимой БОС-терапии, который заключается в существенном увеличении экспрессии полнофункциональной формы рецепторов на нейрональных клетках-предшественниках. Активно взаимодействуя с нейротрофинами, клетки-предшественники трансформируются в нейроны нужного медиаторного назначения, активируются структуры мозга, обеспечивающие стабильный и долговременный эффект восстановительного лечения, в нашем случае — с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК — “Экзокисть-2”». Вместе с тем вследствие активного связывания и интернализации нейротрофинов непосредственно клетками нервной ткани содержание НТФ в крови существенно снижается, что подтверждается результатами проведенного нами исследования.

Заключение. Таким образом, успешная реабилитация детей с ДЦП с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК — “Экзокисть-2”» тесно ассоциирована с выраженным уменьшением концентрации НТФ в периферической крови на 10-й день после завершения реабилитационного лечения, что может быть использовано в качестве предиктора эффективности данного варианта БОС-терапии. Полученные нами результаты взаимоотношения изменений концентрации различных НТФ в крови параллельно со значимой, подтвержденной клиническим обследованием и родителями пациентов с ДЦП, положительной динамикой двигательной функции кисти могут рассматриваться как доказательство участия НТФ в механизмах восстановительного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батышева ТТ, Крапивкин АИ, Царегородцев АД и др. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*.

2017;62(6):7–15. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15
[Batysheva TT, Krapivkin AI, Tsaregorodtsev AD, et al. Rehabilitation of children with the pathology

of central nervous system. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(6):7–15. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15 (In Russ.).]

2. Батышева ТТ, Трепилец ВМ, Климов ЮА и др. Современный взгляд на проблему детского церебрального паралича. *Детская и подростковая реабилитация*. 2016;2(27):5-9. [Batysheva TT, Trepilets VM, Klimov YuA, et al. The modern approach to the problem of cerebral palsy. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2016;2(27):5-9 (In Russ.)].
3. Бадалян ЛО, Журба ЛТ, Тимонина ОВ. Детские церебральные параличи. Москва; 2013. 325 с. [Badalyan LO, Zhurba LT, Timonina OV. *Detskiye tserebral'nyye paralichi* [Children's cerebral palsy]. Moscow; 2013. 325 p. (In Russ.)].
4. Корсунская ЛЛ, Савчук ЕО, Ларина НВ 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. doi: 10.14300/mnnc.2020.15012 [Korsunskaya LL, Savchuk EO, Larina NV, et al. The effect of the technology “Non-invasive interface “Brain — Computer — Exohand” in combination with nootropic therapy in the rehabilitation of children with cerebral palsy. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020;15(1):58-61. doi: 10.14300/mnnc.2020.15012 (In Russ.)].
5. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Jan 3;48:102-11. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.017. Epub 2013 Oct 5.
6. El-Tamawy MS, Abd-Allah F, Ahmed SM, et al. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(1):209-13. doi: 10.3233/NRE-131020
7. Tanaka R, Miyasaka Y, Yada K, et al. Basic fibroblast growth factor increases regional cerebral blood flow and reduces infarct size after experimental ischemia in a rat model. *Stroke*. 1995;26(11):2154-8. doi: 10.1161/01.STR.26.11.2154
8. Крыжановская СЮ, Запара МА, Глазачев ОС. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала» (краткий обзор). *Вестник Международной Академии Наук (Русская секция)*. 2020;(1):36-43. [Kryzhanovskaya SYu, Zapara MA, Glazachev OS. Neurotrophins and Adaptation to Environmental Stimuli: Opportunities for Expanding «Therapeutic Capacity» (Mini-Review). *Vestnik Mezhdunarodnoy Akademii Nauk (Russkaya sektsiya)*. 2020;(1):36-43 (In Russ.)].
9. Гомазков ОА. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. Москва: НИИ биомедицинской химии; 2014. 86 с. [Gomazkov OA. *Neyrogenez kak adaptivnaya funktsiya mozga* [Neurogenesis as an adaptive function of the brain]. Moscow: Research Institute of Biomedical Chemistry; 2014. 86 p. (In Russ.)].
10. Castren E, Hen R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci*. 2013 May;36(5):259-67. doi: 10.1016/j.tins.2012.12.010. Epub 2013 Feb 1.
11. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*. 2011 Jun;134(Pt 6):1591-609. doi: 10.1093/brain/awr039. Epub 2011 Apr 10.
12. Ventimiglia R, Jones BE, Müller A. A quantitative method for morphometric analysis in neuronal cell culture: unbiased estimation of neuron area and number of branch points. *J Neurosci Methods*. 1995 Mar;57(1):63-6. doi: 10.1016/0165-0270(94)00126-2
13. Alcantara CC, Garcia-Salazar LF, Silva-Couto MA, et al. Post-stroke BDNF Concentration Changes Following Physical Exercise: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2018 Aug 28;9:637. doi: 10.3389/fneur.2018.00637
14. Kowianski P, Lietzau G, Czuba E, et al. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 Apr;38(3):579-93. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4. Epub 2017 Jun 16.
15. Lin TN, Te J, Lee M, et al. Induction of basic fibroblast growth factor (bFGF) expression following focal cerebral ischemia. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997 Oct 3;49(1-2):255-65. doi: 10.1016/S0169-328X(97)00152-6
16. Lucini C, D'Angelo L, Cacialli P, et al. BDNF, Brain, and Regeneration: Insights from Zebrafish. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 13;19(10):3155. doi: 10.3390/ijms19103155
17. Jin-qiao S, Bin S, Wen-hao Z, Yi Y. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in neonatal rats after ischemic brain injury. *Brain Dev*. 2009 May;31(5):331-40. doi: 10.1016/j.braindev.2008.06.005. Epub 2008 Jul 26.
18. Kiprianova I, Schindowski K, von Bohlen und Halbach O, et al. Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp Neurol*. 2004 Oct;189(2):252-60. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.06.004
19. Leker RR, Soldner F, Velasco I, et al. Long-lasting regeneration after ischemia in the cerebral cortex. *Stroke*. 2007 Jan;38(1):153-61. doi: 10.1161/01.STR.0000252156.65953.a9. Epub 2006 Nov 22.
20. Naylor M, Bowen KK, Sailor KA, et al. Preconditioning-induced ischemic tolerance stimulates growth factor expression and neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neurochem Int*. 2005 Dec;47(8):565-72. doi: 10.1016/j.neuint.2005.07.003. Epub 2005 Sep 9.
21. Okada T, Kataoka Y, Takeshita A, et al. Effects of transient forebrain ischemia on the hippocampus of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): an immunohistochemical study. *Zoolog Sci*. 2013 Jun;30(6):484-9. doi: 10.2108/zsj.30.484
22. Imamura T. Physiological functions and underlying mechanisms of fibroblast growth factor (FGF) family members: recent findings and implications for their pharmacological application. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(7):1081-9. doi: 10.1248/bpb.b14-00265
23. Lenhard T, Schober A, Suter-Crazzolara C, Unsicker K. Fibroblast growth factor-2 requires glial-cell-line-derived neurotrophic factor for exerting its neuroprotective actions on glutamate-lesioned hippocampal neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2002 Jun;20(2):181-97. doi: 10.1006/mcne.2002.1134
24. Zechel S, Werner S, Unsicker K, von Bohlen und Halbach O. Expression and functions of fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in hippocampal formation. *Neuroscientist*. 2010 Aug;16(4):357-73. doi: 10.1177/1073858410371513. Epub 2010 Jun 25.
25. Speliotek EK, Caday CG, Do T, et al. Increased expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) following focal cerebral infarction in the rat. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 Jul;39(1-2):31-42. doi: 10.1016/0169-328X(95)00351-r
26. Zhao XC, Zhang LM, Tong DY, et al. Propofol increases expression of basic fibroblast growth factor after transient cerebral ischemia in rats. *Neurochem Res*. 2013 Mar;38(3):530-7. doi: 10.1007/s11064-012-0945-4. Epub 2012 Dec 18.
27. Watanabe T, Okuda Y, Nonoguchi N, et al. Postischemic intraventricular administration of FGF-2 expressing adenoviral vectors improves neurologic outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004 Nov;24(11):1205-13. doi: 10.1097/01.WCB.0000136525.75839.41
28. Wei OY, Huang YL, Da CD, Cheng JS. Alteration of basic fibroblast growth factor expression in rat during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin*. 2000 Apr;21(4):296-300.
29. Ye J, Lin H, Mu J, et al. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Dec;107(6):931-9. doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00603.x
30. Xiao N, Thor D, Yu WY. Neurotrophins BDNF and NT4/5 accelerate dental pulp stem cell migration. *Biomed J*. 2021 Jun;44(3):363-8. doi: 10.1016/j.bj.2020.03.010. Epub 2020 Apr 21.
31. Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, et al. Efficacy of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on neurochemical and behavioral deficits associated with partial nigrostriatal dopamine lesions. *J Neurochem*. 1994 Sep;63(3):1021-32. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.63031021.x

32. Aarse J, Herlitz S, Manahan-Vaughan D. The requirement of BDNF for hippocampal synaptic plasticity is experience-dependent. *Hippocampus*. 2016 Jun;26(6):739-51. doi: 10.1002/hipo.22555. Epub 2016 Jan 19.
33. Benarroch EE. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology*. 2015 Apr 21;84(16):1693-704. doi: 10.1212/WNL.0000000000001507. Epub 2015 Mar 27.
34. Brunelli A, Dimauro I, Sgro P, et al. Acute exercise modulates BDNF and pro-BDNF protein content in immune cells. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Oct;44(10):1871-80. doi: 10.1249/MSS.0b013e31825ab69b
35. Widmer HR, Hefti F. Stimulation of GABAergic neuron differentiation by NT-4/5 in cultures of rat cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res*. 1994 Jul 15;80(1-2):279-84. doi: 10.1016/0165-3806(94)90114-7
36. Friedman HS, Tucker JS, Schwartz JE, et al. Childhood conscientiousness and longevity: health behaviors and cause of death. *J Pers Soc Psychol*. 1995 Apr;68(4):696-703. doi: 10.1037//0022-3514.68.4.696

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
21.08.2022/09.11.2022/16.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда и Республики Крым № 22-15-20035, <https://rscf.ru/project/22-15-20035>. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by the Russian Science Foundation and the Republic of Crimea grant No. 22-15-20035, <https://rscf.ru/project/22-15-20035>. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ларина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6996-4823>
Гордиенко А.И. <https://orcid.org/0000-0002-1475-6138>
Корсунская Л.Л. <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>
Химич Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-5202-4413>