



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.039>



Усова Н.Н.✉, Сереброва Е.В.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Особенности нейротрофинового обмена у пациентов с инсультом в остром и восстановительном периодах

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Усова Н.Н. – концепция, дизайн исследования, набор пациентов 2-й группы, анализ данных пациентов, обзор литературы, написание текста статьи; Сереброва Е.В. – набор пациентов 1-й группы и контроля, описание методик.

Подана: 04.05.2025

Принята: 02.06.2025

Контакты: nata_usova@mail.ru

Резюме

Цель. Уточнить и проанализировать особенности обмена нейротрофинов у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.

Материалы и методы. Обследованы 84 пациента в остром периоде инсульта, 216 лиц в восстановительном периоде, 32 здоровых лица. С помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа в плазме крови пациентов определяли концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF), фактора роста нервов (NGF), фактора роста нервов-бета (β -NGF), нейротрофина-3 (NT-3).

Результаты. У пациентов на протяжении острого и восстановительного периодов инсульта концентрация NT-3 уменьшалась ($p=0,003$). Уровень NGF снижался в восстановительном периоде инсульта по сравнению с острым ($p<0,001$). Уровни NGF и NT-3 в остром периоде были выше, чем в поздние сроки ($p=0,01$). У пациентов с поражением вертебро-базиллярного бассейна в остром периоде содержание BDNF снижалось по сравнению с данными пациентов, имеющих повреждение каротидных бассейнов слева и справа, и контролем ($p=0,04$; $p=0,02$; $p=0,04$). В остром периоде NGF снижался при инсульте в вертебро-базиллярном бассейне по сравнению с правым каротидным бассейном ($p=0,03$) и контролем ($p<0,001$). В восстановительном периоде при поражении вертебро-базиллярного бассейна увеличивалась концентрация фракции β -NGF ($p=0,02$). Уровень NT-3 снижался при любой локализации ($p=0,002$). В восстановительном периоде у пациентов с болью повышался уровень BDNF по сравнению с группой без боли ($p=0,01$), в которой он оставался низким и отличался от контроля ($p=0,04$). У пациентов с болевым синдромом на протяжении всего периода наблюдения сохранялись низкие показатели NGF по сравнению с инсультом без боли и контролем ($p<0,001$). При боли в остром периоде инсульта снижался уровень NT-3 ($p<0,001$).

Заключение. Выявлены особенности нейротрофинового обмена у пациентов с инсультом в остром и восстановительном периодах, показывающие роль данной группы белков в патогенезе нарушения мозгового кровообращения, их вовлечение в реализацию механизмов физиологической и патологической нейропластичности.

Ключевые слова: инсульт, нейротрофины, мозговой нейротрофический фактор, фактор роста нервов, нейротрофин-3, постинсультный болевой синдром

Usava N.✉, Serebrova E.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Features of Neurotrophin Metabolism in Stroke Patients in the Acute and Recovery Periods

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Usava N. – concept, study design, recruitment of group 2 patients, analysis of patient data, literature review, writing the text of the article; Serebrova E. – recruitment of group 1 patients and controls, method description.

Submitted: 04.05.2025

Accepted: 02.06.2025

Contacts: nata_usova@mail.ru

Abstract

Purpose. To clarify and analyse peculiarities of neurotrophin metabolism in patients with cerebral circulatory disorders.

Materials and methods. A total of eighty-four patients in the acute period of stroke, 216 subjects in the recovery period, and 32 healthy individuals were examined. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), nerve growth factor-beta (β -NGF), and neurotrophin-3 (NT-3) levels were determined in the patients' blood plasma using the method of solid-phase immunoenzyme analysis.

Results. NT-3 levels decreased in patients throughout the acute and recovery periods of stroke ($p=0.003$). NGF levels decreased in the recovery period of stroke compared to the acute period, $p<0.001$. NGF and NT-3 were higher in the acute period than in the late period ($p=0.01$). BDNF content was decreased in patients with vertebro-basillary basin lesions in the acute period compared with data from patients with left and right carotid basin lesions and controls ($p=0.04$; $p=0.02$; $p=0.04$). In the acute period, NGF was decreased in stroke in the vertebrobasilar basin compared to the right carotid basin ($p=0.03$) and controls ($p<0.001$). In the recovery period, the concentration of β -NGF fraction was increased in vertebro-basillary basin lesions ($p=0.02$). The level of NT-3 decreased at any localisation ($p=0.002$). In the recovery period, BDNF levels increased in patients with pain compared to the group without pain ($p=0.01$), in which they remained low and different from controls ($p=0.04$). NGF levels remained low in pain patients throughout the follow-up period compared to stroke without pain and controls ($p<0.001$). NT-3 levels were decreased in pain during the acute period of stroke ($p<0.001$).

Conclusion. The features of neurotrophin metabolism in patients with stroke were revealed demonstrating the role of this group of proteins in the pathogenesis of cerebral circulatory disorders, and their involvement in the implementation of mechanisms of physiological and pathological neuroplasticity.

Keywords: stroke, neurotrophins, brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, neurotrophin-3, post-stroke pain syndrome



■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современной неврологии являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), которые приводят не только к тяжелым медицинским, но и к социальным последствиям. Согласно результатам Global Burden of Disease Study 2019, инсульт остается второй по значимости причиной смерти в общем числе смертей и третьей по значимости причиной инвалидности. Важно, что за последние 30 лет абсолютное число случаев инсультов в мире увеличилось на 70%, а смертность возросла на 43% [1]. Приведенные данные обуславливают актуальность всесторонних исследований проблемы инсульта.

Успех лечения и медицинской реабилитации пациентов с инсультом зависит от ряда факторов, среди которых выделяют включение и реализацию такого свойства нервной системы, как нейропластичность. Это способность нервной ткани изменять свою структурно-функциональную организацию под влиянием экзогенных и эндогенных факторов [2]. Нейропластичность у пациентов с инсультом может быть физиологической, обеспечивающей восстановление и замещение функций поврежденной мозговой ткани, а также патологической, приводящей к формированию различных болезненных состояний, таких как болевой, судорожный синдром, спастичность. В реализации механизмов нейропластичности важную роль играют нейротрофические факторы, которые являются растворимыми высокомолекулярными пептидами, насчитывающими в настоящее время более 50 видов. Нейротрофины принимают участие в развитии и поддержании гомеостаза и пластичности нервной системы, регуляции процессов синаптической передачи, нейротрансмиссерной активности, выживании нейронов, аксональном спраутинге. Классическое семейство нейтрофинов представлено мозговым нейротрофическим фактором (BDNF), фактором роста нервов (NGF), нейротрофином-3 (NT-3) [3]. Из них наиболее изученным нейротрофином является BDNF. Так, метаанализ, включавший 26 исследований, показал, что в остром периоде инсульта уровень BDNF значимо ниже по сравнению с контрольной группой. Установлена обратная корреляция между уровнем нейротрофина и выраженностью неврологического дефицита [4]. Исследования влияния концентрации BDNF в крови на функциональное восстановление пациентов после инсульта показывают разнонаправленный характер, и их результаты часто являются противоречивыми [4]. При этом роль NGF, NT-3, фактора роста нервов-бета (β -NGF) при инсульте остается малоизученной и требует дальнейшего уточнения.

В связи с этим, учитывая медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы инсультов, актуально исследование показателей нейротрофинового обмена у пациентов с ОНМК, уточнение его особенностей и влияния на реализацию физиологической и патологической нейропластичности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить и проанализировать особенности обмена нейротрофинов у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось в 2018–2024 годах на базе отделений неврологии и медицинской реабилитации постинсультных пациентов учреждения здравоохранения

«Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов ВОВ», Республика Беларусь.

Были разработаны следующие критерии включения пациентов в исследование и исключения из него. Критерии включения: установленный диагноз нарушения мозгового кровообращения (внутричерепное кровоизлияние (I 61), инфаркт мозга (I 63) вне зависимости от периода); возраст старше 18 лет; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пациенты с нарушением сознания (оценка по шкале комы Глазго 14 баллов и менее); дегенеративные и воспалительные заболевания нервной системы, травмы центральной нервной системы в анамнезе; пациенты в терминальной стадии соматических заболеваний; отказавшиеся от участия в исследовании.

Исследование одобрено региональным этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 12.05.2020); у пациентов или их законных представителей было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Сформированы 2 основные группы пациентов: 1-я группа – 84 пациента в остром периоде ОНМК (до 1 месяца) в возрасте $67,2 \pm 13,2$ года (44 мужчины (53,6%) и 39 женщин (46,4%)); 2-я группа – 216 пациентов в восстановительном периоде ОНМК (1–12 месяцев) в возрасте $61,0 \pm 10,2$ года (140 мужчин (64,8%) и 76 женщин (35,2%)). Контрольную группу составили 32 здоровых лица (средний возраст $65,3 \pm 12,4$ года) без указаний на ОНМК и хронические болевые синдромы в анамнезе (16 мужчин (50%) и 16 женщин (50%)). Все обследованные группы были сравнимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Кроме этого, выделены подгруппы по видам ОНМК – инфаркт головного мозга (ИГМ) и внутричерепное кровоизлияние (ВМК), локализации инсульта – левый каротидный бассейн (ЛКБ), правый каротидный бассейн (ПКБ), вертебро-базилярный бассейн (ВББ), а также по наличию и отсутствию постинсультного болевого синдрома (ПИБС) (табл. 1).

Для изучения обмена нейротрофинов у пациентов обследуемых групп в плазме крови определяли концентрацию BDNF, NGF, β -NGF, NT-3, индукцибельного фактора роста нервов (VGF). Концентрации указанных показателей определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с применением микропланшетного фотометра SunriseTecan (Австрия) и наборов реагентов производства Elabscience, Cloud-Clone Corp., FineTest (Китай) согласно инструкциям производителя.

Для получения плазмы забор венозной крови у пациентов проводили в утренние часы натощак в объеме 5 мл в пробирку с антикоагулянтом, после чего в течение 30 минут образец крови доставляли в лабораторию. После центрифугирования на протяжении 10–15 минут при ускорении 1500–2000 оборотов плазму аликвотировали в одноразовые пробирки Эппендорф и хранили при температуре -30°C до момента исследования в научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Для исследования концентрации BDNF использовался набор реагентов Elabscience Human BDNF ELISA Kit (чувствительность 18,75 пг/мл); концентрации NGF – набор реагентов Elabscience Human NGF ELISA Kit (чувствительность 9,38 пг/мл); концентрации β -NGF – набор реагентов FineTest Beta-nerve growth factor ELISA Kit (чувствительность 15,62 пг/мл); концентрации NT-3 – набор реагентов Elabscience Human NT-3 ELISA Kit (чувствительность 46,88 пг/мл).



Таблица 1
Половозрастная характеристика пациентов изучаемых групп
Table 1
Sex and age characteristics of the studied groups

Подгруппа	Группы	Возраст, лет	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Вид ОНМК				
ИГМ	Острый период (n=84)	67,21±13,15	45 (53,6)	39 (46,4)
	Восстановительный период (n=200)	61,28±10,31	131 (65,2)	70 (34,8)
	Всего (n=284)	63,03±11,5	176 (61,8)	109 (38,2)
ВМК	Острый период	–	–	–
	Восстановительный период (n=15)	59,1±8,7	9 (60,0)	6 (40,0)
	Всего (n=15)	59,1±8,7	9 (60,0)	6 (40,0)
Локализация ОНМК				
ЛКБ	Острый период (n=37)	69,3±10,6	17 (45,9)	20 (54,1)
	Восстановительный период (n=86)	61,9±9,6	50 (57,5)	37 (42,5)
	Всего (n=123)	64,1±10,6	67 (54,1)	57 (45,9)
ПКБ	Острый период (n=25)	64,0±13,5	17 (68,0)	8 (32,0)
	Восстановительный период (n=78)	62,4±10,4	51 (65,4)	27 (34,6)
	Всего (n=103)	62,8±11,2	68 (66,1)	35 (33,9)
ВББ	Острый период (n=22)	67,3±15,8	11 (50,0)	11 (50,0)
	Восстановительный период (n=46)	57,4±10,5	36 (78,3)	10 (21,7)
	Всего (n=68)	60,6±13,2	47 (69,1)	21 (30,9)
Наличие либо отсутствие ПИБС				
Без боли	Острый период (n=71)	67,5±12,4	40 (56,3)	31 (43,7)
	Восстановительный период (n=89)	62,0±10,1	60 (67,4)	29 (32,6)
	Всего (n=160)	63,7±11,6	100 (62,5)	60 (37,5)
С болью	Острый период (n=13)	65,5±17,2	5 (38,5)	8 (61,5)
	Восстановительный период (n=125)	67,5±12,4	79 (63,2)	46 (36,8)
	Всего (n=138)	61,7±11,2	84 (60,9)	54 (39,1)

Определение β -NGF проводилось только в группе восстановительного периода инсульта.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 12.0 (Statsoft, США). Количественные данные были представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD), в случаях несоответствия закону нормального распределения – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й (LQ); 75-й (UQ) перцентили). При сравнении показателей независимых выборок использовали в случаях несоответствия закону нормального распределения U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости, принятый при проверке статистических гипотез, – $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ нейротрофинового спектра у пациентов с ОНМК в остром (до 1 месяца) и восстановительном (1–12 месяцев) периодах инсульта. Результаты концентраций нейротрофинов представлены в табл. 2.

Таблица 2
Показатели нейротрофинового обмена у пациентов в разные периоды ОНМК, пг/мл
Table 2
Level of neurotrophin metabolism in patients at different periods of stroke, pg/ml

Группы	BDNF	NGF	β-NGF	NT-3
1-я группа ОНМК острый период ¹	1571,65 [772,73; 2278,73], n=84	741,78 [239,80; 1008,32], n=53 p¹⁻²<0,001	–	190,55 [4,83; 315,77], n=83 p¹⁻²=0,01 p¹⁻³=0,003
2-я группа ОНМК восстано- вительный период ²	1352,00 [791,10; 2150,43], n=168	30,57 [19,53; 36,94], n=56 p¹⁻²<0,001 p²⁻³<0,001	7,63 [4,97; 88,31] n=40	0 [0; 325,24], n=57 p¹⁻²=0,01
Контроль ³	1892,20 [1415,60; 2000,00], n=32	1000,00 [686,68; 1000,00], n=32	–	295,35 [164,83; 511,22] n=32

Примечание: p – при сравнении групп тестом Манна – Уитни.

У пациентов в разные периоды ОНМК выявлены значимые различия по уровням NGF и NT-3. Так, у лиц в остром периоде нарушения мозгового кровообращения концентрации NGF и NT-3 были значимо больше, чем в более поздние сроки после инсульта ($p^{1-2}<0,001$). При сравнении с контролем у пациентов и в остром,

Таблица 3
Значения нейротрофинов при различных видах ОНМК, пг/мл
Table 3
Neurotrophin values in different types of stroke, pg/m

Вид ОНМК	Группы	BDNF	NGF	β-NGF	NT-3
ИГМ ¹	Острый период ^{1.1}	1571,65 [772,73; 2278,73], n=84	741,78 [239,80; 1008,32], n=53	–	190,55 [4,83; 315,77], n=83
	Восстано- вительный период ^{1.2}	1182,25 [785,85; 2111,85], n=156	30,74 [19,53; 36,94], n=51 p^{1.1-1.2}<0,001 p^{1.2-2.2}=0,02	6,93 [4,97; 87,50], n=38	2,90 [0; 325,24], n=53 p^{1.1-1.2}=0,01
	Всего ¹	1374,45 [784,29; 2183,88], n=240	96,84 [30,57; 745,89], n=104 p¹⁻²=0,02 p¹⁻³<0,001	6,93 [4,97; 87,50], n=38	117,12 [0; 320,51], n=136 p¹⁻³<0,001
ВМК ²	Восстано- вительный период ^{2.2}	1801,40 [1574,80; 3145,50], n=12	29,04 [17,15; 30,91], n=5	7,83 [3,55; 12,07] n=2	0 [0; 1285,84], n=4
	Всего ²	1801,40 [1574,80; 3145,50], n=12	29,04 [17,15; 30,91], n=5 p¹⁻²=0,02 p²⁻³<0,001	7,83 [3,55; 12,07], n=2	0 [0; 1285,84], n=4
Контроль ³		1892,20 [1415,60; 2000,00], n=32	1000,00 [686,68; 1000,00], n=32	–	295,35 [164,83; 511,22], n=32

Примечание: p – при сравнении групп тестом Манна – Уитни.



и в восстановительном периодах инсульта наблюдалось значимое снижение уровня NT-3 ($p^{1-2}=0,01$; $p^{1-3}=0,003$; $p^{2-3}<0,001$), при этом содержание NGF в остром периоде не отличалось от его содержания в контроле, но наблюдалось падение значений его показателей в восстановительном периоде (1–12 месяцев после инсульта), $p^{1-2}<0,001$. Интересно, что уровень BDNF не отличался в группах в различные периоды после инсульта и в контрольной группе.

Проведен анализ уровня нейротрофинов при разных видах ОНМК с выделением временных периодов (табл. 3).

У пациентов с ИГМ и ВМК наблюдалось значимое снижение концентраций NGF и NT-3 в восстановительном периоде инсульта ($p^{1-2}=0,02$). При этом значения NGF при ИГМ и при ВМК значимо отличались от контрольных ($p^{1-3}<0,001$; $p^{2-3}<0,001$), а уровень NT-3 отличался от контроля только в подгруппе ИГМ ($p^{1-3}<0,001$). Показатели содержания BDNF были несколько выше в подгруппе ВМК против подгруппы ИГМ, однако не достигали статистически значимой разницы.

Проведена оценка нейротрофинового обмена при различной локализации инсульта (табл. 4).

Наблюдаются отличия нейротрофинового спектра у пациентов с поражением различных сосудистых бассейнов. У лиц с инсультом в ВББ установлено значительное

Таблица 4
Уровень нейротрофинов при различной локализации ОНМК, пг/мл
Table 4
Neurotrophin levels at different localisation of stroke, pg/ml

Локализация ОНМК	Группы	BDNF	NGF	β -NGF	NT-3
ЛКБ ¹	Острый период ^{1.1}	1605,40 [870,91; 2322,37], n=37 $p^{1-1-3.1}=0,04$	713,82 [235,68; 1107,93], n=24	–	185,79 [64,92; 407,23], n=37
	Восстановительный период ^{1.2}	1116,60 [784,94; 2000,00], n=69	22,93 [15,97; 35,66], n=27	5,50 [2,84; 23,79], n=14 $p^{1.2-3.2}=0,02$	12,89 [0; 88,14], n=16
	Всего	1340,80 [786,75; 2229,80], n=106	62,13 [22,42; 697,37], n=51 $p^{1-4}<0,001$	5,68 [4,97; 89,11], n=14 $p^{1-3}=0,02$	133,82 [1,93; 393,42], n=53 $p^{1-4}=0,002$
ПКБ ²	Острый период ^{2.1}	1971,40 [867,09; 2489,51], n=25 $p^{2.1-3.1}=0,02$	924,34 [741,78; 1233,25], n=17 $p^{2.1-3.1}=0,03$	–	194,36 [0; 369,67], n=24
	Восстановительный период ^{2.2}	1542,60 [789,47; 2048,68], n=61	32,53 [25,81; 40,44], n=19	5,50 [2,13; 12,07], n=14 $p^{2.2-3.2}=0,008$	0 [0; 344,44], n=22
	Всего	1645,70 [789,47; 2291,90], n=86	49,26 [31,17; 891,45], n=36 $p^{2-4}<0,001$	5,50 [2,31; 12,07], n=14 $p^{2-3}=0,008$	59,01 [0; 363,68], n=46 $p^{2-4}=0,002$

Примечание: p – при сравнении групп тестом Манна – Уитни.

Окончание таблицы 4

Локализация ОНМК	Группы	BDNF	NGF	β-NGF	NT-3
ВББ ³	Острый период ^{3.1}	1091,90 [587,27; 1709,10], n=22 p^{1.1-3.1}=0,04 p^{2.1-3.1}=0,02	309,28 [228,99; 717,11], n=12 p^{2.1-3.1}=0,03	–	131,92 [4,83; 277,25], n=22
	Восстановительный период ^{3.2}	1752,60 [816,70; 2366,62], n=35	32,21 [26,33; 38,23], n=8	18,64 [7,10; 156,62], n=10 p^{1.2-3.2}=0,02 p^{2.2-3.2}=0,008	10,15 [0; 801,02], n=18
	Всего	1298,20 [783,64; 1986,50], n=57 p³⁻⁴=0,04	170,15 [35,31; 399,33], n=20 p³⁻⁴<0,001	18,64 [7,10; 156,62], n=10 p¹⁻³=0,02 p²⁻³=0,008	44,41 [0; 286,78], n=40 p³⁻⁴<0,001
Контроль ⁴		1892,20 [1415,60; 2000,00], n=32	1000,00 [686,68; 1000,00], n=32		295,35 [164,83; 511,22], n=32

Таблица 5
Уровень нейротрофинов при постинсультном болевом синдроме, пг/мл
Table 5
Neurotrophin levels in post-stroke pain syndrome, pg/ml

ПИБС	Группы	BDNF	NGF	β-NGF	NT-3
С бо- лью ¹	Острый период ^{1.1}	1340,80 [355,04; 1728,70], n=13	24,28 [24,28; 24,28], n=1	–	0 [0; 15,46], n=12 p^{1.1-2.1}<0,001
	Восстановительный период ^{1.2}	1626,15 [863,88; 2468,90], n=94 p^{1.2-2.2}=0,01	24,63 [16,64; 35,84], n=36	10,65 [3,55; 87,50], n=25	2,90 [0; 344,44], n=29
	Всего	1626,15 [816,70; 2322,37], n=107	24,28 [17,15; 35,47], n=37 p¹⁻²<0,001 p¹⁻³<0,001	10,65 [3,55; 87,50], n=25	0 [0; 115,12], n=41 p¹⁻²=0,005 p¹⁻³<0,001
Без боли ²	Острый период ^{2.1}	1709,10 [867,09; 2298,58], n=71	745,89 [240,42; 1013,36], n=52	–	201,98 [79,68; 375,65], n=71 p^{1.1-2.1}<0,001
	Восстановительный период ^{2.2}	1065,00 [751,36; 1899,10], n=73	32,53 [29,04; 37,31], n=19	6,04 [4,97; 23,79], n=14	0 [0; 189,99], n=28
	Всего	1310,55 [777,28; 2045,65], n=144 p^{1.2-2.2}=0,01 p²⁻³=0,04	377,52 [72,36; 952,30], n=71 p²⁻³<0,001	6,75 [5,33; 89,11], n=14	164,82 [0; 263,68], n=99 p²⁻³=0,002
Кон- троль ³		1892,20 [1415,60; 2000,00], n=32	1000,00 [686,68; 1000,00], n=32		295,35 [164,83; 511,22], n=32

Примечание: p – при сравнении групп тестом Манна – Уитни.



снижение концентрации BDNF в остром периоде по сравнению с пациентами, имеющими повреждение каротидных бассейнов слева, справа, и контролем ($p^{1.1-3.1}=0,04$; $p^{2.1-3.1}=0,02$; $p^{3-4}=0,04$). Содержание NGF снижено у пациентов с поражением ВББ по сравнению с лицами с инсультом в ПКБ в остром периоде ($p^{2.1-3.1}=0,03$), а также по сравнению с контролем при любой локализации ($p^{1-4}<0,001$; $p^{2-4}<0,001$; $p^{3-4}<0,001$). Уровень β -NGF в восстановительном периоде, наоборот, возрастал при локализации инсульта в ВББ ($p^{1.2-3.2}=0,02$; $p^{2.2-3.2}=0,008$). Показано снижение NT-3 при любой локализации поражения по сравнению с контролем ($p^{1-4}=0,002$; $p^{2-4}=0,002$; $p^{3-4}<0,001$).

Для уточнения влияния нейротрофинов на формирование постинсультного болевого синдрома (ПИБС) пациенты были разделены на подгруппы с болью и без нее (табл. 5).

Выявлены особенности нейротрофинового обмена у пациентов с ПИБС. В восстановительном периоде инсульта у данной группы пациентов наблюдалось значимое повышение уровня BDNF по сравнению с группой без боли ($p^{1.2-2.2}=0,01$), в которой значения данного нейротрофина оставались низкими и значимо отличались от показателей в контрольной группе ($p^{2-3}=0,04$). У пациентов с ПИБС на протяжении всего периода наблюдения оставались низкими показатели NGF, что отличало их от группы без ПИБС и контроля ($p^{1-2}<0,001$; $p^{2-3}<0,001$). Кроме этого, у лиц с болевым синдромом в остром периоде инсульта значимо снижался уровень NT-3, что значимо отличало их от пациентов без болевого синдрома ($p^{1.1-2.1}<0,001$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Нейротрофические белки образуются из белков-предшественников, которые затем расщепляются под действием мембран-ассоциированных или внеклеточных протеаз и превращаются в активные формы [3]. Зрелые нейротрофины в основном связываются с тирозинкиназными рецепторами (Trk): NGF – с TrkA, BDNF – с TrkB, а NT-3 – с TrkC – и оказывают влияние на размножение и дифференцировку прогениторных клеток, регуляцию синаптической передачи и долговременной потенциации в нервной системе [3, 5].

Наиболее изученным нейротрофином является BDNF, экспрессия которого наблюдается в нейронах различных фенотипов и локализации, особенно в гиппокампе и коре головного мозга [3]. Кроме этого, установлена экспрессия BDNF в астроцитах, фибробластах, шванновских клетках, тромбоцитах, гладких миоцитах, почках, простате [6]. Результаты нашего исследования не показали значимого изменения уровня BDNF по сравнению с контролем у пациентов в остром и восстановительном периодах инсульта. Однако имеются работы, которые указывают на то, что наличие специфического полиморфизма одного нуклеотида val66met в гене BDNF является фактором, определяющим потенциал восстановления неврологических функций при травмах и инсультах [7]. Установлена связь между концентрацией BDNF и степенью сосудистого повреждения белого вещества мозга [8]. Метаанализ исследований 2021 года установил значимую отрицательную корреляцию между баллами шкалы инсульта NIHSS и содержанием BDNF в крови во время острой фазы инсульта. Уровни BDNF были значительно ниже у пациентов с инсультом по сравнению со здоровыми людьми, однако не отмечено корреляции между BDNF и объемом инфаркта или функциональным исходом при последующем наблюдении [9]. Установлено влияние низких уровней BDNF на возникновение постинсультной депрессии [10].

В настоящее время имеются экспериментальные работы, показывающие эффективность использования суперэкспрессированных с помощью BDNF мезенхимальных стволовых клеток для лечения индуцированной ишемии головного мозга на животных моделях [11]. Помимо того, показано, что генотип BDNF у здоровых лиц обуславливает кортикальную возбудимость головного мозга в ответ на транскраниальную магнитную стимуляцию [12].

Нашими исследованиями показана роль BDNF в возникновении постинсультной боли, что подтверждается рядом работ о влиянии данного нейротрофина на возникновение нейропатической боли [13, 14]. На животных моделях выявлено участие рецепторов P2X7, TrkB-киназного пути и BDNF в патогенезе центральной постинсультной боли и постинсультной депрессии [15, 16]. Транскраниальная магнитная стимуляция у пациентов с постинсультным болевым синдромом показала свою эффективность и привела к повышению уровня BDNF в крови [17].

Нами установлено снижение уровня NGF у пациентов с инсультом. Число исследований роли NGF при ОНМК значительно меньше, чем роли BDNF, и они в основном выполнены на животных моделях. Так, на грызунах показано, что интравентрикулярная инъекция NGF при ишемии переднего мозга значительно уменьшала вероятность возникновения отсроченной гибели нейронов гиппокампа. При этом тканевое содержание NGF в гиппокампе снижалось через двое суток после ишемии и восстанавливалось до исходного уровня через одну неделю [18]. При интравентрикулярном введении грызунам NGF в неонатальной модели гипоксии – ишемии было выявлено его нейропротекторное воздействие на развивающийся мозг [19]. В настоящее время планируются исследования по совместному использованию NGF с электропунктурой в качестве нейропротектора при ишемии головного мозга [20]. В доступной нам литературе имелось только одно исследование NGF при ПИБС, показавшее снижение его уровня при синдроме болевого плеча после инсульта [21].

В нашей работе показано значимое снижение уровня NT-3 у пациентов с инсультом. В экспериментальных исследованиях определено положительное влияние NT-3 на восстановление неврологических функций при острой очаговой ишемии головного мозга [22, 23]. При ОНМК у пациентов найдено только одно исследование, показывающее повышение уровня NT-3 после транскраниальной магнитной стимуляции [24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены следующие особенности нейротрофинового спектра у пациентов с инсультом в остром и восстановительном периодах:

- 1) показано, что уровень BDNF не отличался в различные периоды после инсульта и в контрольной группе ($p > 0,05$). У пациентов с инсультом наблюдалось значимое снижение уровня NT-3 на протяжении острого и восстановительного периодов ($p^{1-3} = 0,003$; $p^{2-3} < 0,001$). Концентрации NGF снижались в восстановительном периоде инсульта по сравнению с его значениями в остром периоде ($p^{1-2} < 0,001$). При этом уровни NGF и NT-3 в остром периоде были значимо выше, чем в более поздние сроки после инсульта ($p^{1-2} = 0,01$). Указанные изменения были характерны для пациентов с инфарктом мозга и с внутримозговыми кровоизлияниями ($p^{1-3} < 0,001$; $p^{2-3} < 0,001$);



- 2) установлены отличия показателей нейротрофинов при различной локализации инсульта. При поражении вертебро-базиллярного бассейна выявлено значительное снижение концентрации BDNF в остром периоде по сравнению с повреждением каротидных бассейнов и контролем ($p^{1.1-3.1}=0,04$; $p^{2.1-3.1}=0,02$; $p^{3-4}=0,04$). В остром периоде значения NGF также снижались у лиц с инсультом в вертебро-базиллярном бассейне по сравнению с поражением правого каротидного бассейна ($p^{2.1-3.1}=0,03$) и контрольными показателями ($p^{3-4}<0,001$). Однако в восстановительном периоде при поражении вертебро-базиллярного бассейна происходило увеличение концентрации фракции β -NGF ($p^{1.2-3.2}=0,02$; $p^{2.2-3.2}=0,008$). Снижение NT-3 было характерно для инсульта любой локализации ($p^{1-4}=0,002$; $p^{2-4}=0,002$; $p^{3-4}<0,001$);
- 3) при постинсультном болевом синдроме наблюдались изменения уровней нейротрофинов, возможно, отражающие механизмы патологической нейропластичности. В восстановительном периоде инсульта у данной группы пациентов установлено значимое повышение уровня BDNF по сравнению с группой без боли ($p^{1.2-2.2}=0,01$), в которой он оставался низким и значимо отличался от контроля ($p^{2-3}=0,04$). У пациентов с постинсультным болевым синдромом на протяжении всего периода наблюдения сохранялись низкие показатели NGF, что отличало их от группы без ПИБС и контроля ($p^{1-2}<0,001$; $p^{2-3}<0,001$). Кроме этого, у лиц с болевым синдромом в остром периоде инсульта значимо снижался уровень NT-3, что отличало их от пациентов без болевого синдрома ($p^{1.1-2.1}<0,001$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2019 Stroke Collaborators (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
2. Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Plasticity of the nervous system. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2004;3:73. (In Russian)
3. Saharnova T.A., Vedunova M.V., Muhina I.V. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its role in central nervous system function. *Neurochemistry.* 2012;4(29):269–277. (In Russian)
4. Mourão A.M., Laélia C.C.V., Mery N.S.A., et al. Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Associated with Prognosis in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2019;28(3):735–40. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.013
5. Keefe K.M., Sheikh I.S., Smith G.M. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(3):548. doi: 10.3390/ijms18030548
6. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(20):7777. doi: 10.3390/ijms21207777
7. Balkaya M., Sunghee C. Genetics of Stroke Recovery: BDNF Val66met Polymorphism in Stroke Recovery and Its Interaction with Aging. *Neurobiology of Disease.* 2019;126:36–46. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.009
8. Lasek-Bal A., Jędrzejowska-Szypułka H., Różycka J., et al. Low Concentration of BDNF in the Acute Phase of Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients. *Medical Science Monitor.* 2015;21:3900–3905. doi: 10.12659/MSM.895358
9. Karantali E., Kazis D., Papavasileiou V., et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina.* 2021;57(3):297. doi: 10.3390/medicina57030297
10. Zhang E., Liao P. Brain-derived Neurotrophic Factor and Post-stroke Depression. *Journal of Neuroscience Research.* 2020;98(3):537–48. doi: 10.1002/jnr.24510
11. Zhou X., Deng X., Liu M., et al. Intranasal Delivery of BDNF-Loaded Small Extracellular Vesicles for Cerebral Ischemia Therapy. *Journal of Controlled Release.* 2023;357:1–19. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.03.033
12. Uhm K.E., Kim Y.-H., Yoon K.J., et al. BDNF Genotype Influence the Efficacy of rTMS in Stroke Patients. *Neuroscience Letters.* 2015;594:117–21. doi: 10.1016/j.neulet.2015.03.053
13. Smith P.A. BDNF in Neuropathic Pain: the Culprit that Cannot Be Apprehended. *Neuroscience.* 2024;543:49–64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.02.020
14. Mazzitelli M., Kiritoshi T., Presto P., et al. BDNF Signaling and Pain Modulation. *Cells.* 2025;14(7):476. doi: 10.3390/cells14070476
15. Kuan Y.-H., Shih H.-C., Shyu B.-C. Involvement of P2X7 Receptors and BDNF in the Pathogenesis of Central Poststroke Pain. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2018;1099:211–27. doi: 10.1007/978-981-13-1756-9_18
16. Infantino R., Schiano C., Luongo L., et al. MED1/BDNF/TrkB Pathway Is Involved in Thalamic Hemorrhage-Induced Pain and Depression by Regulating Microglia. *Neurobiology of Disease.* 2022;164:105611. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105611

17. Zhao C.-G., Sun W., Ju F., et al. Analgesic Effects of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Acute Central Poststroke Pain. *Pain and Therapy*. 2021. doi: 10.1007/s40122-021-00261-0
18. Shigeno T., Mima T., Takakura K., et al. Amelioration of Delayed Neuronal Death in the Hippocampus by Nerve Growth Factor. *The Journal of Neuroscience*. 1991;11(9):2914–19. doi: 10.1523/JNEUROSCI.11-09-02914.1991
19. Holtzman D.M., Sheldon R.A., Jaffe W., et al. Nerve Growth Factor Protects the Neonatal Brain against Hypoxic-Ischemic Injury. *Annals of Neurology*. 1996;39(1):114–22. doi: 10.1002/ana.410390117
20. Dai M., Zhao Y., Jia Z., et al. Effect of Specific Mode Electroacupuncture Stimulation Combined with NGF during the Ischaemic Stroke: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Clinics*. 2024 Jan;79:100451. doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100451
21. Lei M., Wang Y., Chen Q., et al. Changes in Serum Levels of Pain Mediators in Hemiplegic Shoulder Pain. *Brain and Behavior*. 2023 Dec;13(12):e3289. doi: 10.1002/brb3.3289
22. Zhang Z.-X., Wang R.-Z., Wang R.-Z., et al. Transplantation of Neural Stem Cells Modified by Human Neurotrophin-3 Promotes Functional Recovery after Transient Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Neuroscience Letters*. 2008 Oct;444(3):227–30. doi: 10.1016/j.neulet.2008.08.049
23. Moghanlou A.E., Yazdani M., Roshani S., et al. Neuroprotective Effects of Pre-Ischemic Exercise Are Linked to Expression of NT-3/NT-4 and TrkB/TrkC in Rats. *Brain Research Bulletin*. 2023 Mar;194:54–63. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.01.004
24. Zhang H.-X., Wu H.-J., Qi X.-Y., et al. The Effect of Repeated Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Rehabilitation Training on Post-Stroke Cognitive Impairment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2023 Nov;27(21):10547–52. doi: 10.26355/eurrev_202311_34332