

UDC: 616.831-005.1-005.4-07

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.32-41](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.32-41)

Received: December 02, 2021

Accepted: January 15, 2022

Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту

Гавловська Ярослава¹, Литвиненко Наталія¹, Шликова Оксана², Ізмайлова Ольга², Гавловський Олександр³, Шкодін Анастасія^{1,4}

¹Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

²Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, м. Полтава, Україна

³Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», м. Полтава, Україна

⁴Комунальне підприємство «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», м. Полтава, Україна

Address for correspondence:

Shkodina Anastasiia

E-mail: ad.shkodina@gmail.com

Анотація: церебральний ішемічний інсульт - одне з найбільш поширених захворювань, що спричиняють психоемоційні, когнітивні та рухові розлади. Сучасні дослідження спрямовані на пошук біологічних маркерів ураження головного мозку при діагностиці інсультів, зокрема, фізичних, візуалізаційних, електрофізіологічних, гістологічних, генетичних та нейрональних, визначення яких може прискорити диференційну діагностику. Мета дослідження – оцінити рівень нейротрофічного фактору мозку в крові, стан моторних і когнітивних функцій в гострому періоді ішемічного інсульту на 1 та 14 добу, а також можливість використання рівня нейротрофічного фактору мозку крові в якості маркера відновлення рухової та інтелектуально-мнестичної сфери при атеротромботичному та кардіоемболічному підтипах ішемічного інсульту. У дослідження було включено 34 особи з діагнозом гострий ішемічний інсульт. Залежно від результатів клінічного обстеження пацієнтів було розподілено на 2 групи: група 1 – пацієнти, в яких ішемічний інсульт виник внаслідок атеросклеротичного ураження судин каротидної системи з розвитком оклюзії за механізмом атеротромбозу (17 осіб), група 2 – пацієнти, у яких ішемічний інсульт виник внаслідок ураження судин каротидної системи з розвитком оклюзії за кардіоемболічним механізмом (17 осіб). Для порівняння клініко-лабораторних показників додатково було виділено контрольну групу (пацієнти неврологічного відділення, які не мали ураження центральної нервової системи - 11 осіб). Обстеження пацієнтів проведено на 1 та 14 добу захворювання. Моторні функції оцінювали за ступенем повсякденної активності життя, що визначали за індексом Бартел, стан когнітивних функцій - за шкалою Mini-Mental State Examination. Індекс Бартел на 1 добу гострого періоду ішемічного інсульту перебував в межах легкої залежності для кардіоемболічного підтипу та помірної - для атеротромботичного. Протягом 14 днів у досліджуваних пацієнтів обох груп відбувалося

зростання індексу до рівня повної незалежності у групі 1 та легкого ступеню залежності у групі 2. У обстежених пацієнтів із ішемічним інсультом було визначено середні значення за шкалою Mini-Mental State Examination на рівні помірного когнітивного дефіциту на 1 добу при обох підтипах ішемічного інсульту. Відновлення когнітивних функцій протягом 14 днів після ішемічного інсульту відбувалося тільки у другій групі до легких когнітивних розладів. Концентрація нейротрофічного фактору мозку на 1 добу ішемічного інсульту різко знижувалася порівняно з контрольною групою. Отримані результати дозволяють розглядати визначення мозкового нейротрофічного фактору об'єктивним біомаркером як тяжкості перебігу кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту, так і прогнозу відновлення моторних і когнітивних функцій.

Ключові слова: кардіоемболічний інсульт, біомаркер, нейротрофічний фактор мозку, когніції.

Вступ

Церебральний ішемічний інсульт – одне з найбільш поширених захворювань, які спричиняють психоемоційні, когнітивні та рухові розлади, негативно впливають на соціальне функціонування та якість життя (Karantali et al., 2021). Найпоширенішими підтипами ішемічного інсульту, які складають більше 50% всіх випадків, є атеротромботичний та кардіоемболічний. У результаті перенесеного ішемічного інсульту (II) пацієнти переважно втрачають працездатність, що робить це захворювання провідною причиною інвалідизації осіб зрілого та похилого віку. Клінічні прояви II залежать від ступеня та локалізації ураженої ділянки головного мозку. Зазвичай у пацієнтів із ішемічним інсультом в гострому періоді спостерігаються моторні, когнітивні та афективні порушення (Skrypnikov, Zhyvotovska, Herasymenko, & Boiko, 2019). Для гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом характерний поліморфізм рухових розладів. Когнітивні розлади, що виникають внаслідок ішемічного інсульту, також призводять до обмеження життєдіяльності та повсякденної активності. Завдяки впровадженню Міжнародної класифікації функціонування розумові функції нині вивчаються на рівні з іншими, оскільки це дає можливість використовувати єдині методологічні підходи до оцінки показників здоров'я (Havlovskaya, Lytvynenko, Havlovskiy, & Shkodina, 2021).

Сучасні дослідження спрямовані на пошук біологічних маркерів ураження головного мозку при діагностиці інсультів, зокрема,

фізичних, візуалізаційних, електрофізіологічних, гістологічних, генетичних та нейрональних, визначення яких може прискорити диференційну діагностику (Siket & Cadena, 2021). Так, церебральна ішемія призводить до вивільнення у кров речовин, що можуть розглядатися як потенційні біомаркери. Серед останніх виділяють гліальний нейротрофічний фактор, білок S-100, нейронспецифічну енолазу та нейротрофічний фактор мозку.

BDNF (brain – derived neurotrophic factor – мозковий нейротрофічний фактор) – нейротрофін центральної нервової системи, який регулює розвиток нейронів, синаптичну пластичність та виконує нейропротекторну функцію. BDNF бере активну участь в керуванні міжклітинними та внутрішньоклітинними сигнальними шляхами, ефективно попереджуючи загибель нервових клітин. Сучасні дослідження свідчать про зв'язок генетичних поліморфізмів гену, що кодує BDNF, та рівнем когнітивних змін в осіб різних популяцій, зокрема при хворобі Альцгеймера та шизофренії (Eyileten et al., 2021; Mori et al., 2021; Xia et al., 2019). Унікальний вплив цього нейротрофіну на клітини головного мозку, а саме, стимуляція репаративних процесів та нейропластичності в центральній нервовій системі, зумовлює актуальність визначення динаміки змін його рівня при гострих порушеннях мозкового кровообігу та пошук вирішення проблеми доставки його до тканин мозку у якості перспективного методу лікування. Загалом BDNF розглядають у якості маркера ушкодження нервової тканини та активності репаративних процесів, оскільки він здатен стимулювати диференці-

ацію нейронів, індукувати ріст дендритів та аксонів у напрямку клітин-мішеней, сповільнювати вторинну загибель нейронів.

Мета дослідження

Оцінити рівень нейротрофічного фактору мозку (BDNF) в крові, стан моторних і когнітивних функцій в гострому періоді ішемічного інсульту на 1 та 14 добу, а також можливість використання рівня BDNF крові в якості маркера відновлення рухової та інтелектуально-мнестичної сфери при атеротромботичному та кардіоемболічному підтипах ішемічного інсульту.

Методи

Дослідження проводилося на базі нейрохірургічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Склясовського ПОР» та неврологічного відділення КП «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради». У дослідження було включено 34 пацієнта чоловічої (19 осіб, 56%) та жіночої (15 осіб, 44%) статі із середнім віком $60,23 \pm 2,49$ років (від 52 до 75 років) із діагнозом гострого ішемічного інсульту. Обстеження пацієнтів було проведено на 1 та 14 добу захворювання. Критеріями включення визначено: легкий та середній ступінь тяжкості інсульту за National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS <15 балів), ясна свідомість або стан легкого оглушення (ШКГ 13 – 15 балів), атеротромботичний або кардіоемболічний підтип II, ішемічний інсульт у каротидному басейні, відсутність інсультів в анамнезі. Критерії виключення: тяжкий стан пацієнта (сопор або кома на момент госпіталізації), криптогенний, лакунарний або гемодинамічний підтипи II, афазія, хронічні судинні ураження головного мозку, нейродегенеративні або психічні захворювання в анамнезі. У пацієнтів було визначено ступінь тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, проведено МРТ або КТ головного мозку, ультразвукове дослідження судин ший та ультразвукове дослідження серця для встановлення підтипу II. Залежно від результатів клінічного обстеження пацієнтів було розподілено на 2 групи: група 1 – пацієнти, в яких II виник внаслідок атеросклеротичного ураження судин каротидної системи з розвитком оклюзії за механізмом атеротромбозу (17 осіб), група 2 – пацієн-

ти, у яких II виник внаслідок ураження судин каротидної системи з розвитком оклюзії за кардіоемболічним механізмом (17 осіб). Для порівняння клініко-лабораторних показників додатково було виділено контрольну групу (пацієнти неврологічного відділення, які не мали ураження центральної нервової системи - 11 осіб). Групи були репрезентативними та співставними за віком, статтю та рівнем освіти. Всім пацієнтам були пояснені можливі переваги та наслідки участі в клінічному дослідженні. Ними було надано інформовану згоду на участь в дослідженні до початку їх процедур. Дослідження проводилося відповідно до вимог Хельсінської декларації, було схвалено комітетом біоетики Полтавського державного медичного університету.

Моторні функції оцінювали за ступенем повсякденної активності життя, що визначали за індексом Бартел. Загальна оцінка 80-100 балів відповідала повній незалежності, 60-79 балів – легкому ступеню залежності, 40-59 балів – помірному, 20-39 – важкому ступеню залежності, <20 балів - тотальній залежності (Liu et al., 2020).

У обстежуваних пацієнтів вивчали стан когнітивних функцій за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE), відповідно до якої 28-30 балів відповідали відсутності когнітивних порушень, 26-27 балів – легким когнітивним порушенням, 24-25 балів – помірним когнітивним порушенням, 20-23 – легкому ступеню деменції, 11-19 – середньому ступеню деменції, 10 і менше – тяжкій деменції (Kwon et al., 2020).

Кількісне визначення нейротрофічного фактора мозку (BDNF) у сироватці крові виконано на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету шляхом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням набору «Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)» (Cloud-Clone Corp., USA). Дослідження проводилося у динаміці дворазово: перший забір крові у пацієнта проводили на 1-й день виникнення II, другий – на 14 - й день після II. Забір периферичної венозної крові виконували в

стерильних умовах із ліктьової вени з використанням одноразової стерильної системи вакуумного забору крові з активатором згортання (BD Vacutainer®, Великобританія). Для отримання сироватки зразки крові витримували впродовж 30 хвилин після забору при кімнатній температурі для згортання. Потім зразки крові центрифугували на швидкості 3000 об./хв впродовж 10-15 хвилин при кімнатній температурі. Отримана у такий спосіб сироватка крові зберігалася до проведення аналізу при температурі -80°C .

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували програму IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., USA) та EZR Statistics 1.54 (від 20.12.2020 р.), що знаходиться на сайті медичного університету Джичі, Японія (Kanda, 2013) у відкритому доступі.

Нормальність розподілу отриманих даних оцінювали відповідно до критерію Шапіро-Уїлка. Методи описової статистики обирали згідно з типом розподілу. Кількісні дані були представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та середньоквадратичної похибки (σ). Кількісні величини, розподіл яких відрізнявся від нормального, продемонстровані у вигляді медіан (Me) та інтерквартильного (25%-75%) розмаху (Q1-Q3) за методом Т'юкі. Відмінності між трьома групами аналізували за допомогою критерію Краскела-Уолліса з тестом Данна, а між двома – за критерієм Мана-Уїтні. Порівняння двох зв'язаних вибірок проводили з використанням критерію Вілкоксона. Кореляційний аналіз виконували з використанням критерію Спірмена. Результати вважали статистично значимими при критичному значенні $p < 0,05$.

Результати

Досліджувані групи пацієнтів були співставні за віком та статтю. Середній вік пацієнтів у групі 1 складав $63,25 \pm 2,71$ років, у групі 2 – $59,85 \pm 3,61$ років. Групу 1 складали 11 чоловіків (65%) та 6 жінок (35%), групу 2 – 10 чоловіків (59%) та 7 жінок (41%). Тяжкість інсульту за шкалою NIHSS в обох групах на 1 добу відповідала середньому ступеню, а саме 5,0 (3,5-11,0) балів у групі 1 та 7,0 (4,5-9,0) балів у групі 2. На 14 добу тяжкість інсульту в обох групах статистично значимо ($p < 0,05$)

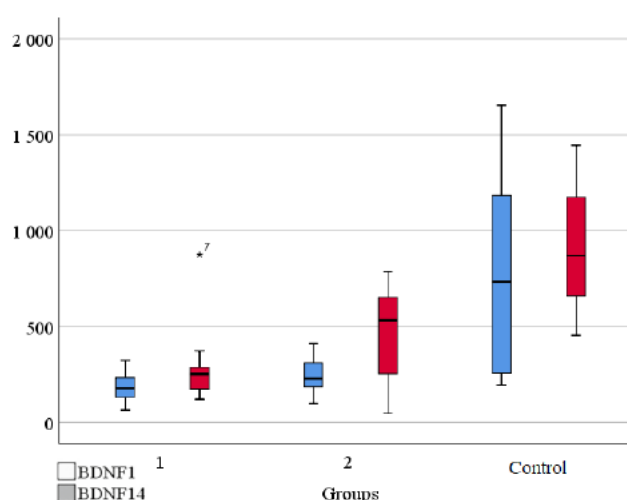


Рис 1. Динаміка концентрації нейротрофічного фактору в крові пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту на 1 та 14 добу (пг/мл)

знижувалася в середньому до легкого рівня і складала за шкалою NIHSS у групі 1 – 4,0 (1,5-6,0) балів, а у групі 2 – 3,0 (1,5-4,5) балів. Статистично значимих відмінностей між 1-ою та 2-ою групами за показниками шкали NIHSS на 1 та 14 добу не виявлено ($p > 0,05$).

Рівень нейротрофічного фактору у 1 добу після ішемічного інсульту в крові пацієнтів групи 1 складав – 178,90 (132,44-233,90) пг/мл, а в групі 2 – 228,78 (187,20-312,02) пг/мл, що не мало статистично значимих відмінностей між групами ($p > 0,05$), однак був значимо нижчим ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, в якій показник складав – 734,65 (246,78 - 1107,84) пг/мл. На 14 добу концентрація BDNF статистично значимо ($p < 0,05$) зросла в обох групах, а саме у групі 1 до 252,39 (172,44-288,55) пг/мл, а в групі 2 – до 533,63 (254,07-650,81) пг/мл, що продемонстровано на рисунку 1. У контрольній групі концентрація BDNF складала 869,45 (660,83-1172,59) пг/мл, що не мало значимої ($p > 0,05$) різниці з попередніми значеннями у 1 добу госпіталізації. Концентрація BDNF в крові на 14 добу у пацієнтів групи 2 була достовірно вищою, порівняно з даними в 1 групі, проте, в обох групах залишалася достовірно нижчою порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

У пацієнтів групи 1 загальний бал за індексом Бартел (ІБ) на 1 добу склав – 70,0 (35,0-

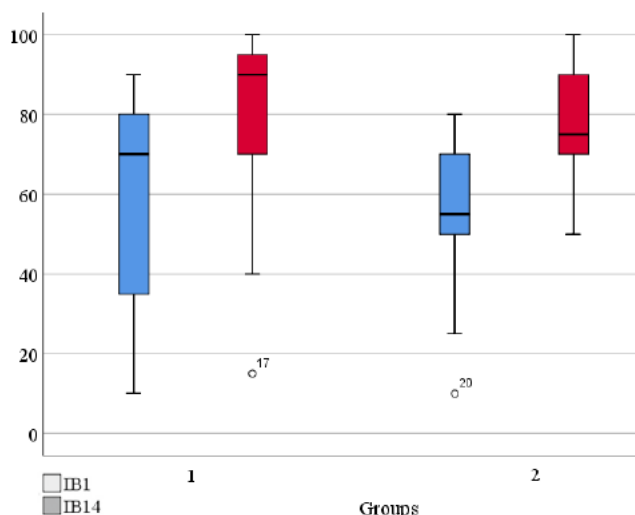


Рис 2. Динаміка оцінки індексу активності у повсякденному житті у пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту на 1 та 14 добу (бали)

80,0) балів, у групі 2 – 55,0 (50,0-70,0) балів (рис.2). На 14 добу після П повсякденна активність життя на 14 добу у групі 1 складала – 90,0 (70,0-95,0) балів, а в групі 2 – 75,0 (70,0-90,0) балів. Не було встановлено статистично достовірних відмінностей значень індексу Бартел між 1 та 2 групами як на 1, так і на 14 добу захворювання ($p>0,05$). Встановлено достовірне зростання індексу Бартел в обох групах на 14 добу відносно рівня на 1 добу ($p<0,05$).

На 1 добу у пацієнтів групи 1 загальний бал за шкалою MMSE складав 25,0 (24,0-26,0) балів, у групі 2 – 25,0 (24,0-27,0) балів, що відповідало помірним когнітивним порушенням. У контрольній групі загальний бал за шкалою MMSE – 29,0 (28-30) балів, що відповідало

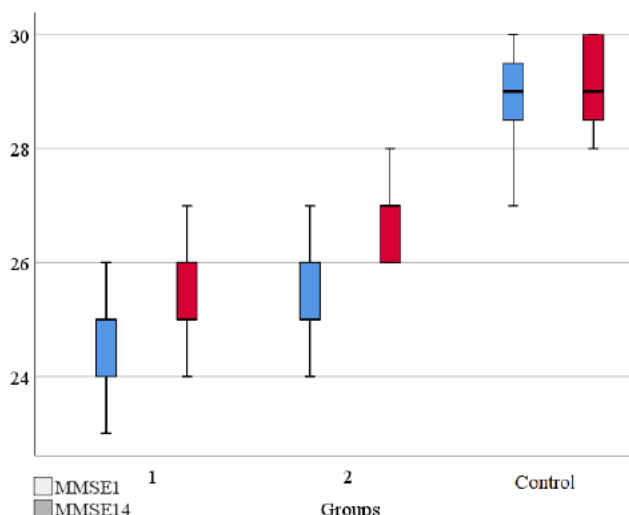


Рис 3. Динаміка стану когнітивних функцій у пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту на 1 та 14 добу (бали)

відсутності когнітивних порушень. Статистично значимих відмінностей загального балу за шкалою MMSE між 1 та 2 групами не виявлено ($p>0,05$).

На 14 добу рівень загального балу за шкалою MMSE у групі 1 складав – 25,0 (24,0-26,0) балів, у групі 2 – 27,0 (26,0-28,0) балів, у контрольній групі – 29,0 (28,0-30,0) балів (рисунк 3). Виявлено достовірно ($p<0,05$) нижчі значення загального балу за шкалою MMSE у групі 1 порівняно з групою 2 та групою контролю. У групі 2 встановлено статистично значимо ($p<0,05$) більші рівні загального балу за шкалою MMSE на 14 добу порівняно з першою добою.

Для оцінки зв'язку між досліджуваними показниками нами було проведено кореляцій-

Табл. 1. Кореляційні зв'язки між лабораторно-клінічними показниками у пацієнтів групи 1 на 1 добу

Параметри	NIHSS	BDNF	MMSE	ІБ
NIHSS	-	$r=-0,223$ $p=0,045$	$r=-0,157$ $p=0,391$	$r=-0,493$ $p=0,018$
BDNF	$r=-0,223$ $p=0,045$	-	$r=0,532$ $p=0,021$	$r=0,167$ $p=0,036$
MMSE	$r=-0,157$ $p=0,391$	$r=0,532$ $p=0,021$	-	$r=0,469$ $p=0,073$
ІБ	$r=-0,493$ $p=0,018$	$r=0,167$ $p=0,036$	$r=0,469$ $p=0,073$	-

Табл. 2. Кореляційні зв'язки між лабораторно-клінічними показниками у пацієнтів групи 2 на 1 добу

Параметри	NIHSS	BDNF	MMSE	ІБ
NIHSS	-	$r = -0,337$ $p = 0,028$	$r = -0,153$ $p = 0,032$	$r = -0,472$ $p = 0,016$
BDNF	$r = -0,337$ $p = 0,028$	-	$r = 0,682$ $p = 0,021$	$r = 0,448$ $p = 0,041$
MMSE	$r = -0,153$ $p = 0,032$	$r = 0,682$ $p = 0,021$	-	$r = 0,389$ $p = 0,089$
ІБ	$r = -0,472$ $p = 0,016$	$r = 0,448$ $p = 0,041$	$r = 0,389$ $p = 0,089$	-

ний аналіз у досліджуваних групах. У 1 добу в групі 1 встановлено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією BDNF і загальною кількістю балів за MMSE ($r = 0,532$, $p = 0,021$), ІБ ($r = 0,167$, $p = 0,036$), зворотній зв'язок між концентрацією BDNF із загальною кількістю балів за NIHSS ($r = -0,223$, $p = 0,045$), що представлено в табл. 1. Також встановлено зворотній кореляційний зв'язок загальної кількості балів за NIHSS та ІБ ($r = -0,493$, $p = 0,018$), що цілком закономірно. У групі 2 на 1 добу захворювання встановлено також прямі кореляційні зв'язки між концентрацією BDNF і загальною кількістю балів за MMSE ($r = 0,682$, $p = 0,021$), ІБ ($r = 0,448$, $p = 0,041$), зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією BDNF та загальною кількістю балів за NIHSS ($r = -0,337$, $p = 0,028$). Поряд із цим встановлено зворотній кореляційний зв'язок кількості балів за шкалою NIHSS та кількості балів за шкалою MMSE ($r = -0,153$, $p = 0,032$) та ІБ ($r = -0,472$, $p = 0,016$), що представлено в таблиці 2.

На 14 добу у групі 1 виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією BDNF та загальним балом за шкалою MMSE ($r = 0,462$, $p = 0,046$) та ІБ ($r = 0,647$, $p = 0,029$), зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією BDNF та NIHSS ($r = -0,319$, $p = 0,013$), що представлено у таблиці 3.

У групі 2 на 14 добу зберігалися прямі кореляційні зв'язки концентрації BDNF із кількістю балів за шкалою MMSE ($r = 0,627$, $p = 0,039$) та ІБ ($r = 0,717$, $p = 0,002$), зворотній кореляційний зв'язок концентрації BDNF та кількості балів за шкалою NIHSS ($r = -0,451$, $p = 0,007$) та ІБ ($r = -0,458$, $p = 0,015$), між ІБ та загальною кількістю балів за шкалою NIHSS ($r = -0,458$, $p = 0,015$), що представлено в таблиці 4.

Через 14 днів після ІІ концентрація нейротрофічного фактору мозку у крові достовірно зростала у обох групах пацієнтів, із переважанням у групі пацієнтів із кардіоемболічним інсультом, при цьому була достовірно нижчою відносно групи контролю.

Табл. 3. Кореляційні зв'язки між лабораторно-клінічними показниками у пацієнтів групи 1 на 14 добу

Параметри	NIHSS	BDNF	MMSE	ІБ
NIHSS	-	$r = -0,319$ $p = 0,013$	$r = 0,369$ $p = 0,136$	$r = 0,311$ $p = 0,546$
BDNF	$r = -0,319$ $p = 0,013$	-	$r = 0,462$ $p = 0,046$	$r = 0,647$ $p = 0,029$
MMSE	$r = 0,369$ $p = 0,136$	$r = 0,462$ $p = 0,046$	-	$r = 0,782$ $p = 0,093$
ІБ	$r = 0,311$ $p = 0,546$	$r = 0,647$ $p = 0,029$	$r = 0,782$ $p = 0,093$	-

Табл. 4. Кореляційні зв'язки між лабораторно-клінічними показниками у пацієнтів групи 2 на 14 добу

Параметри	NIHSS	BDNF	MMSE	ІБ
NIHSS	-	$r = -0,451$ $p = 0,007$	$r = -0,211$ $p = 0,109$	$r = -0,458$ $p = 0,015$
BDNF	$r = -0,451$ $p = 0,007$	-	$r = 0,627$ $p = 0,039$	$r = 0,717$ $p = 0,002$
MMSE	$r = -0,211$ $p = 0,109$	$r = 0,627$ $p = 0,039$	-	$r = 0,208$ $p = 0,349$
ІБ	$r = -0,458$ $p = 0,015$	$r = 0,717$ $p = 0,002$	$r = 0,208$ $p = 0,349$	-

Обговорення

Повсякденна активність життя пацієнтів (ІБ) на 1 добу гострого періоду ішемічного інсульту легкого та середнього ступеня тяжкості перебувала в межах легкої залежності для кардіоемболічного підтипу та помірної залежності для атеротромботичного. Протягом 14 днів у досліджуваних пацієнтів обох груп відбувалося зростання індексу активності у повсякденному житті до рівня повної незалежності у групі 1 та легкого ступеню залежності у групі 2.

У обстежених пацієнтів із ішемічним інсультом було визначено середні значення за шкалою MMSE на рівні помірного когнітивного дефіциту на 1 добу при обох підтипах ІІ. Відновлення когнітивних функцій протягом 14 днів після ішемічного інсульту відбувалося тільки у другій групі до легких когнітивних розладів, однак їх рівень був достовірно нижчим порівняно з групою контролю. Згідно з сучасними даними навіть легкі когнітивні зміни, виявлені в гострому періоді ішемічного інсульту, спричиняють прискорення темпу розвитку когнітивних порушень протягом перших 12 років (Zheng, Yan, Zhong, Yang, & Xie, 2019).

Концентрація нейротрофічного фактору мозку на 1 добу ішемічного інсульту різко знижувалася порівняно з контрольною групою без значимих відмінностей у осіб з атеротромботичним та кардіоемболічним інсультами. Отримані нами результати узгоджуються із даними сучасних досліджень, які свідчать про зростання концентрації BDNF після розвитку ІІ через 2 тижні із більш вираженими зміна-

ми при кардіоемболічному підтипі (Chaturvedi, Singh, Tiwari, & Thacker, 2020).

Відомо, що рівень BDNF при тяжких інсультах є незалежним прогностичним фактором функціональної залежності у повсякденному житті і може розглядатися у якості біомаркера при оцінці ішемічного інсульту (Huțanu, Iancu, Maier, Bălașa, & Dobreanu, 2020). Сучасні дослідники розглядають зв'язок між ступенем органічного ураження нервової тканини, зокрема вираженістю лейкоареозу та відновленням моторних функцій, показують ці зміни у якості несприятливого прогностичного чинника (Panteleienko, 2020). Виявлені прямі кореляційні зв'язки між загальним балом за шкалою MMSE та концентрацією нейротрофічного фактору в крові пацієнтів з ішемічним інсультом дозволяють розглядати останній як об'єктивний маркер відновлення саме когнітивної сфери у гострому періоді захворювання. Поряд із цим потрібно підкреслити, що пацієнти з атеротромботичним підтипом ІІ мали нижчу концентрацію нейротрофічного фактору мозку в крові та гіршу динаміку відновлення когнітивних функцій.

Варто зазначити, що наше дослідження має певні обмеження, що зумовлене малою вибіркою пацієнтів через умови пандемії COVID-19 та значну кількість критерії виключення задля забезпечення достовірних результатів, які в подальшому можуть бути використані у якості пілотних даних для розрахунку достатнього обсягу вибірки клінічного дослідження.

Висновки

Концентрація мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) у крові пацієнтів із атеротром-

ботичним інсультом та кардіоемболічним ішемічним інсультом достовірно знижувалася на 1-й та на 14-й день захворювання порівняно із показником у контрольній групі. На 14-й день після перенесеного ішемічного інсульту концентрація мозкового нейротрофічного фактору у крові зростала при атеротромботичному та кардіоемболічному ішемічному інсульті з достовірним превалюванням у пацієнтів із кардіоемболічним інсультом, при цьому була достовірно нижчою порівняно із контрольною групою. На 14-й день після перенесеного ішемічного інсульту у обох групах хворих відбувалося достовірне зниження кількості балів за шкалою NIHSS, зростання індексу активності у повсякденному житті. Достовірне зростання кількості балів за шкалою MMSE на 14-й день захворювання встановлено виключно у групі пацієнтів із кардіоемболічним інсультом. На 1-й та 14-й день захворювання встановлені достовірні прямі кореляційні зв'язки концентрації мозкового нейротрофічного фактору із кількістю балів за шкалою MMSE та індексом активності пацієнтів у повсякденному житті, зворотні – із кількістю балів за шкалою NIHSS при кардіоемболічному та атеротромботичному інсульті. Отримані результати дозволяють розглядати мозковий нейротрофічний фактор як прогностичний об'єктивний біомаркер прогнозу відновлення моторних і когнітивних функцій та тяжкості перебігу кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту.

Фінансування

Дана стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Полтавського державного медичного університету «Вплив комплексної фізичної реабілітації на моторні, когнітивні та психоемоційні порушення при гострій цереброваскулярній патології: оптимізація діагностики, прогнозування та лікування диференційованого підходу» (No державної реєстрації 0120U105395).

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

0000-0002-7199-4183 (A, B, C, D, F) Гавловська Ярослава

0000-0002-4889-3608 (A, D, E, F) Литвиненко Наталія

[0000-0002-6764-2767](#) (B, F) Шликова Оксана

[0000-0003-4770-3494](#) (B, F) Ізмайлова Ольга

[0000-0002-7799-9938](#) (A, B, F) Гавловський Олександр

[0000-0002-7198-5498](#) (C, D, F) Шкодін Анастасія

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

- Chaturvedi, P., Singh, A., Tiwari, V., & Thacker, A. (2020). Post-stroke BDNF concentration changes following proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) exercises. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(7), 3361. Retrieved from https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1051_19
- Eyileten, C., Sharif, L., Wicik, Z., Jakubik, D., Jarosz-Popek, J., Soplinska, A., ... Mirowska-Guzel, D. (2021). The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*, 58(1), 329–347. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02101-2>
- Ferrer, A., Labad, J., Salvat-Pujol, N., Barrachina, M., Costas, J., Urretavizcaya, M., ... Soria, V. (2019). BDNF genetic variants and methylation: effects on cognition in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 9(1), 265. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0601-8>
- Havlovskaya, Y. Y., Lytvynenko, N. V., Havlovskiy, O. L., & Shkodina, A. D. (2021). Prospective Pilot Study to Assess Motor Activity and the State of the Hemostasis System in the Acute Period of Ischemic Stroke during Systemic Thrombolytic Therapy. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 74(6), 1307–1311. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34159909>

- Huțanu, A., Iancu, M., Maier, S., Bălașa, R., & Dobreanu, M. (2020). Plasma Biomarkers as Potential Predictors of Functional Dependence in Daily Life Activities after Ischemic Stroke: A Single Center Study. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 23(4), 496–503. Retrieved from https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_74_19
- Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation*, 48(3), 452–458. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>
- Karantali, E., Kazis, D., Papavasileiou, V., Prevezianou, A., Chatzikonstantinou, S., Petridis, F., ... Mavroudis, I. (2021). Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*, 57(3), 297. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/medicina57030297>
- Kwon, H. S., Lee, D., Lee, M. H., Yu, S., Lim, J.-S., Yu, K.-H., ... Kwon, S. U. (2020). Post-stroke cognitive impairment as an independent predictor of ischemic stroke recurrence: PICASSO sub-study. *Journal of Neurology*, 267(3), 688–693. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09630-4>
- Liu, F., Tsang, R. C., Zhou, J., Zhou, M., Zha, F., Long, J., & Wang, Y. (2020). Relationship of Barthel Index and its Short Form with the Modified Rankin Scale in acute stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(9), 105033. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105033>
- Mori, Y., Tsuji, M., Oguchi, T., Kasuga, K., Kimura, A., Futamura, A., ... Ono, K. (2021). Serum BDNF as a Potential Biomarker of Alzheimer's Disease: Verification Through Assessment of Serum, Cerebrospinal Fluid, and Medial Temporal Lobe Atrophy. *Frontiers in Neurology*, 12. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.653267>
- Panteleienko, L. V. (2020). The relationship of leukoaraiosis severity and the degree of functional recovery after atherothrombotic ischemic stroke. *Ukrainian Neurological Journal*, (1—2), 28–33. Retrieved from <https://doi.org/10.30978/UNJ2020-1-28>
- Siket, M. S., & Cadena, R. (2021). Novel Treatments for Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 39(1), 227–242. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.emc.2020.09.014>
- Skrypnykov, A. M., Zhyvotovska, L. V., Herasymenko, L. O., & Boiko, D. I. (2019). Alexithymia in healthy people and its role in development of different disorders. *The Medical and Ecological Problems*, 23(1–2), 30–33. Retrieved from <https://doi.org/10.31718/mep.2019.23.1-2.07>
- Xia, H., Wang, M., Li, J.-Q., Tan, C.-C., Cao, X.-P., Tan, L., & Yu, J.-T. (2019). The Influence of BDNF Val66Met Polymorphism on Cognition, Cerebrospinal Fluid, and Neuroimaging Markers in Non-Demented Elderly. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(1), 405–414. Retrieved from <https://doi.org/10.3233/JAD-180971>
- Zheng, F., Yan, L., Zhong, B., Yang, Z., & Xie, W. (2019). Progression of cognitive decline before and after incident stroke. *Neurology*, 93(1), e20–e28. Retrieved from <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007716>

Neurotrophic factor of the brain as a marker of restoration of motor and cognitive functions in the acute period of cardioembolic and atherothrombotic ischemic stroke

Havlovska Yaroslava¹, Lytvynenko Nataliia¹, Shlykova Oksana², Izmailova Olga²,
Havlovskiy Oleksandr³, Shkodina Anastasiia^{1,4}

¹Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

²Research Institute of Genetic and Immunological Foundations of Pathology and Pharmacogenetics, Poltava, Ukraine

³Municipal enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named by M.V. Sklifosovsky of Poltava Regional Council", Poltava, Ukraine

⁴Municipal Enterprise "1st City Clinical Hospital of Poltava City Council", Poltava, Ukraine

Address for correspondence:

Shkodina Anastasiia

E-mail: ad.shkodina@gmail.com

Abstract: cerebral ischemic stroke is one of the most common diseases leading to psycho-emotional, cognitive and movement disorders. Modern research is aimed at searching for biological markers of brain damage in the diagnosis of strokes, in particular physical, imaging, electrophysiological, histological, genetic and neuronal markers, the determination of which can accelerate differential diagnosis. The purpose of the study was to assess the level of brain-derived neurotrophic factor in the blood, the state of motor and cognitive functions in the acute period of ischemic stroke on days 1 and 14, as well as the possibility of using the level of blood-brain neurotrophic factor as a marker of restoration of the motor and cognitive functions in atherothrombotic and cardioembolic subtypes of ischemic stroke. The study included 34 people diagnosed with acute ischemic stroke. Depending on the results of the clinical examination, the patients were divided into 2 groups: group 1 - patients in whom ischemic stroke occurred due to atherosclerotic lesions of the vessels of the carotid system with the development of occlusion by the mechanism of atherothrombosis (17 people), group 2 - patients in whom ischemic stroke occurred against the background of damage to the vessels of the carotid system with the development of occlusion by the cardioembolic mechanism (17 people). To compare clinical and laboratory parameters, a control group was additionally identified (patients of the neurological department who did not have damage to the central nervous system - 11 people). Examination of patients was performed on 1 and 14 day of the disease. Motor functions were assessed by the degree of daily activity of life, which was determined by the Barthel index, the state of cognitive functions - by the scale of Mini-Mental State Examination Mental State Examination. The Bartel index on the 1st day of the acute period of ischemic stroke was in the range of mild dependence for the cardioembolic subtype and moderate for atherothrombotic. Within 14 days, the studied patients of both groups had the increased index to the level of complete independence in group 1 and mild dependence in group 2. Among the examined patients with ischemic stroke, average values on the MMSE scale were determined at the level of moderate cognitive deficit per day in both subtypes of ischemic stroke. Restoration of cognitive function within 14 days after ischemic stroke occurred only in the second group before mild cognitive impairment. The concentration of neurotrophic factor of the brain on the 1st day of ischemic stroke decreased sharply compared with the control group. The obtained results allow to consider the brain neurotrophic factor as a prognostic objective biomarker of the prognosis of the restoration of motor and cognitive functions and the severity of cardioembolic and atherothrombotic ischemic stroke.

Keywords: biomarker, ischemic stroke, cardioembolic stroke, cognitions, neurotrophic brain factor.