

# Роль уровня BDNF в формировании когнитивных нарушений у лиц среднего возраста

Пепеляев Е. Г.<sup>1</sup>, Семенов В. А.<sup>1</sup>, Громова О. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

<sup>2</sup> – ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

**Аннотация.** *Актуальность:* рассматривается проблема когнитивных нарушений у лиц среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий и взаимосвязь между уровнем BDNF и когнитивным нарушением у данной группы лиц. *Материалы и методы:* в исследовании приняли участие 50 пациентов, средний возраст 52 года, с проявлениями стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий. В контрольную группу вошли 50 человек со средним возрастом 50 лет без признаков атеросклероза брахиоцефальных артерий. Всем пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование и исследование уровня BDNF. *Результаты:* на основании наших наблюдений, выявленные особенности когнитивных нарушений у пациентов среднего возраста, гемодинамических характеристик, уровня содержания BDNF в плазме крови на додементных стадиях цереброваскулярных расстройств целесообразно учитывать при обследовании и планировании подходов к лечению больных с данной патологией.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения; BDNF; стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий

## Для цитирования:

Пепеляев Е. Г., Семенов В. А., Громова О. А. Роль уровня BDNF в формировании когнитивных нарушений у лиц среднего возраста // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 2. – С. 37–41. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-2-37-41

## BDNF level role in formation of cognitive violations at middle-aged persons

Pepelyaev EG<sup>1</sup>, Semenov VA<sup>1</sup>, Gromova OA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – FSBOU VO KemGMU Ministry of Health of Russia, Kemerovo;

<sup>2</sup> – FSBOU VO IvGMA of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo

**Abstract.** *Relevance:* the problem of cognitive violations at middle-aged persons with stenoziruyushchy atherosclerosis of brachiotsefalny arteries and interrelation between the BDNF level and cognitive violation at this group of persons is considered. *Materials and methods:* 50 patients whose average age 52 years with displays of stenoziruyushchy atherosclerosis of brachiotsefalny arteries took part in research. The control group included 50 people with average age of 50 years without symptoms of atherosclerosis of brachiotsefalny arteries. To all patients neuropsychological testing and research of the BDNF level was conducted. *Results:* on the basis of our supervision, it is expedient to consider the revealed features of cognitive violations at patients of middle age, haemo dynamic characteristics, level of maintenance of BDNF in blood plasma at dodementny stages of tserebrovaskulyarny frustration at inspection and planning of approaches to treatment of patients with this pathology.

**Keywords:** cognitive violations; BDNF; stenoziruyushchy atherosclerosis of brachiotsefalny arteries

## For citations:

Pepelyaev EG, Semenov VA, Gromova OA. BDNF level role in formation of cognitive violations at middle-aged persons. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(2): 37–41. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-2-37-41

## Введение

Когнитивная функция — одна из наиболее сложных функций головного мозга. С её помощью осуществляется взаимосвязь человека с окружающим миром, а именно реализуются такие процессы, как восприятие, мышление, внимание, речь, память и двигательные навыки. Таким образом, когнитивная дисфункция представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Сосудистые когнитивные нарушения, по данным Яхно Н.Н. с соавт., состоят из следующих этапов формирования:

- сердечно-сосудистые заболевания без поражения головного мозга;
- клинически бессимптомные сосудистые поражения головного мозга;
- лёгкие когнитивные нарушения;
- умеренные когнитивные нарушения;
- сосудистая деменция [9].

Лёгкие когнитивные нарушения, как понятие, в международной классификации отсутствует. Напротив, только лишь умеренные когнитивные нарушения и деменция, как структура заболевания, рассматриваются в настоящее время. Вследствие чего, дифференциация когнитивной недостаточности на стадии имеет формальный характер, так как речь идет о состояниях, фактически, плавно перетекающих из одного в другое [4].

В состоянии утомления или эмоционального страха наблюдаются отдельные симптомы в виде быстрой утомляемости при умственной деятельности, трудности сосредоточиться на чем-либо, повышенной забывчивости, которые не являются единым синдромом, но определяются как лёгкие когнитивные нарушения. Таким образом, использование нейропсихологических методов диагностики часто не выявляет отклонений от среднестатистических нормативов, либо эти отклонения не имеют значимости. В связи с чем, лёгкие когнитивные нарушения трудно объективизировать.

Но в то же время пациент, воспринимающий снижение своих интеллектуальных способностей по сравнению с исходным уровнем, может предъявлять жалобы когнитивного характера. Лёгкие когнитивные нарушения не оказывают влияния на социальную, бытовую и профессиональную деятельность пациента. Заподозрить лёгкое когнитивное нарушение можно на основании жалоб пациента. При этом, соответственно, необходимо выполнить оценку эмоционального статуса, с целью исключения депрессии. При наличии вышеперечисленных состояний необходимо провести терапию, которая возможно приведёт к улучшению не только эмоционального статуса, но и когнитивных функций [4].

Расстройства когнитивных функций, которые значительно выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не сопровождаются нарушением адаптации в повседневной жизни, но могут приводить к затруднениям в необычных и сложных для пациента ситуациях, характеризуются как умеренные когнитивные нарушения. По сравнению с лёгкими когнитивными нарушениями, умеренные представляют собой клинически очерченный синдром, а не отдельные симптомы. Вместе с тем, когнитивные расстройства имеют как субъективный, так и объективный характер. Умеренные когнитивные нарушения приводят к избыточному психофизиологическому перенапряжению при интеллектуальной работе, при этом не вызывают расстройств социально-бытовой и профессиональной адаптации пациента. Впервые, в 1999 году специалистами из клиники Мейо, США, были предложены диагностические критерии и термин синдрома умеренных когнитивных расстройств. Изначально эта формулировка диагноза предназначалась для определения додементных когнитивных нарушений идиопатической этиологии, предположительно имеющей связь с продромальными стадиями болезни Альцгеймера [4].

Для диагностики умеренных когнитивных расстройств в новых критериях [4, 16] не обязательно наличие нарушения памяти, так же могут страдать и другие когнитивные сферы, такие как речь, гнозис, праксис, управляющие функции:

- наличие умеренного когнитивного дефицита, не достигающего выраженности деменции;
- свидетельства от третьих лиц о когнитивных нарушениях или жалобы когнитивного характера самого пациента;
- по данным нейропсихологических методов исследования, объективные свидетельства когнитивных нарушений;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности.

По результатам международных эпидемиологических исследований, от 3 до 24 % лиц старше 60 лет имеют изменения, которые соответствуют критериям синдрома умеренных когнитивных нарушений [4].

В Российской Федерации распространённость додементных когнитивных нарушений составила 44 %, согласно результатам исследования «Прометей» [3].

Достаточно серьёзное значение в прогностическом отношении имеет диагноз «синдром умеренных когнитивных нарушений». Согласно ретроспективным данным, у 10–15 % пациентов с данным диагнозом в течение года развивается деменция, что в 5–15 раз чаще среднестатистических популяционных показателей (1–2 %) [4, 15]. На стадию деменции переходят до 80 % пациентов за 6 лет наблюдения.

Тяжёлые когнитивные нарушения — это расстройства когнитивных функций, приводящие к частичной или полной утрате самостоятельности пациента в социально-бытовой и профессиональной сферах, а также вызывают зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни. К тяжёлым когнитивным нарушениям относятся деменция и выраженные монофункциональные когнитивные расстройства: агнозия или апраксия, грубая афазия, корсаковский синдром. Наличие деменции или других видов тяжёлых когнитивных нарушений свидетельствует о значительном поражении головного мозга, чаще всего развивающегося на фоне длительно текущего патологического процесса. В большинстве случаев прогноз неблагоприятный, в связи с тем, что тяжёлые когнитивные расстройства чаще всего носят прогрессирующий характер [4].

В основном, цереброваскулярные нарушения выявляются только у лиц пожилого возраста. Однако в последние годы отмечается тенденция к увеличению встречаемости данной патологии среди трудоспособных лиц молодого и среднего возраста [7]. Таким образом, в настоящее время очень важна своевременная диагностика умеренных когнитивных нарушений, потому что терапевтические вмешательства имеют наибольшую эффективность именно на этой стадии.

В последние годы выявлена тенденция роста числа больных с когнитивными расстройствами. Эти проявления приводят не только к снижению качества жизни, нарушению профессиональной и социальной деятельности человека, но и в ряде случаев к инвалидности пациента, развитию у него полной зависимости от окружающих. В связи с чем, когнитивные нарушения в настоящее время имеют огромную социально-экономическую значимость.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), деменция, как тяжёлая форма когнитивных нарушений, входит в число самых «дорогих» болезней для общества, наряду с онкологическими и кардиологическими заболеваниями [2].

Формированию когнитивных нарушений способствует атеросклеротическое поражение магистральных артерий головного мозга, в результате которого происходит изменение мозгового кровообращения, развиваются стенозирующие и окклюзионные поражения артерий головного мозга. Возникает снижение возможности коллатерального кровотока и происходит

увеличение периферического сосудистого сопротивления [8]. Вышеперечисленные изменения мозгового кровообращения способствуют возникновению гипоксии головного мозга, а в результате и развитию когнитивных расстройств [2, 5, 9]. Ключевым звеном патогенеза разнообразных заболеваний и патологических состояний является гипоксия. Гиппокамп, являющийся частью лимбической системы, особенно чувствителен к гипоксии. Среди факторов, способных контролировать метаболизм клеток головного мозга при кислородной недостаточности, выделяют нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), действие которого осуществляется через LINGFR и TrkB-рецепторы [12]. BDNF способствует выживанию клеток, т. е. нейропластичности и обладает широким рядом функциональных свойств. В период развития BDNF принимает участие в дифференцировке нейронов, их функциональной матурации, а также в синаптогенезе. Во взрослом организме одной из наиболее значимых ролей нейротрофического фактора головного мозга является нейропротекция, а именно осуществление защиты нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой аксотомией [10, 11, 13, 14].

Целью настоящего исследования явилось изучение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови человека (BDNF) и его влияния на когнитивные функции пациентов среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий.

### Материалы и методы

В клиническом наблюдении, проведённом на базе клинического госпиталя МСЧ МВД России по Кемеровской области, приняли участие 100 человек после подписания информированного согласия. Были сформированы две группы.

Первая группа в количестве 50 человек, средний возраст которых составил 52 года, с проявлениями стенозирующего церебрального атеросклероза брахиоцефальных артерий. Вторая группа в количестве 50 человек со средним возрастом 50 лет без проявлений церебрального атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Группы сопоставимы по полу, возрасту, трудовому и образовательному статусу, вредным привычкам, качеству жизни.

Критериями исключения были: наличие в анамнезе тяжёлых ЧМТ, ОНМК, беременности, период лактации, тяжёлое течение СД, печёночная, почечная, сердечно-сосудистая недостаточность, онкологические заболевания.

Использовались: опросник «качество жизни — неврологический модуль», шкала BDI, методика А.Р. Лурия «10 слов», методика «таблица Шульте», таблица MMSE, методика исследования зрительно-пространственного гнозиса.

Всем пациентам проводился неврологический осмотр, исследовался общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови для исключения сопутствующей патологии, проводились ЭКГ, доплероскопия брахиоцефальных артерий, при необходимости МРТ головного мозга. У всех пациентов осуществлялся забор крови для исследования уровня BDNF.

Для исследования уровня BDNF в плазме крови на основе количественного иммуноферментного метода сэндвичевого типа твёрдофазным иммуноферментным методом (ELISA) использованы наборы для количественного определения BDNF человека в плазме; использовался иммуноферментный фотометр ImmunoGlum-2100 (США). Использованы стандарты — 3 флакона (8 нг/флакон), содержащих рекомбинантный человеческий BDNF в белковом буфере с консервантами, лиофилизированный на 96 проб. Предварительное одностадийное разбавление образцов в соотношении 1:20. Общее время инкубации — 210 мин при 20–25 °С. Минимальное среднее детектируемое количество BDNF — менее 20 пг/мл.

Грант РФФИ №19-07-00356.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью STATISTICA 6,0 для Windows. При статистической обработке данных различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате исследования мы отметили, что женщины с проявлениями церебрального атеросклероза в большей степени, по сравнению с мужчинами, предъявляют жалобы на ухудшение памяти, внимания и различные эмоциональные нарушения (78 и 52 %, соответственно).

В результате исследования у большинства пациентов первой группы преимущественно преобладал астено-невротический синдром в виде быстрой утомляемости, общей слабости, снижения памяти, раздражительности, головных болей, нарушение сна. В неврологическом статусе была незначительная рассеянная неврологическая симптоматика. Во второй группе пациентов астено-невротический синдром встречался редко.

При использовании шкалы Бека (BDI) не было выявлено депрессивных проявлений у пациентов в первой и во второй группах в 58 и 72 % случаев, соответственно ( $p > 0,05$ ).

Результаты тестов Шульте на эффективность работы (ЭР) оказались достоверно ниже в первой группе, где пациенты набрали 3 балла в 40 % случаях, по сравнению со второй группой: 5 баллов в 40 % случаях ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

В первой группе достоверно меньше психическая устойчивость (ПУ) к выполнению заданий по сравнению со второй группой ( $p < 0,01$ ) (рис. 2).

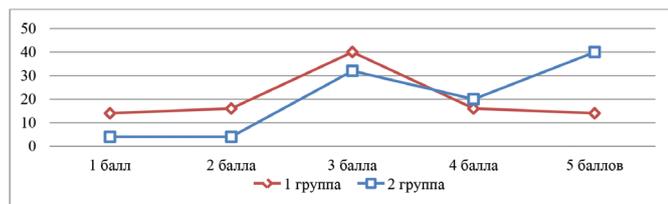


Рис. 1. Таблица Шульте ЭР

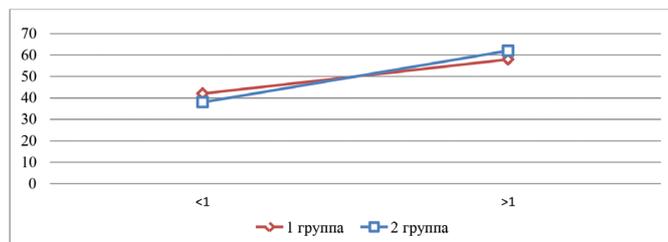


Рис. 2. Таблица Шульте ПУ

При исследовании уровня памяти методом А.Р. Лурия «10 слов» (непосредственное, отсроченное и суммарный балл): достоверно хуже в первой группе, результат составил всего 60 %, тогда как во второй — 80 % ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

По данным теста MMSE, лёгкие когнитивные расстройства выявлены у пациентов в первой группе в 58 % случаев, а во второй группе — в 40 % случаев ( $p < 0,01$ ) (рис. 4).

При определении содержания уровня BDNF в сыворотке крови у наблюдаемых пациентов было достоверно установлено, что в первой группе данный показатель значительно ниже (26,8 пг/мл) по сравнению со второй группой (35,5 пг/мл) ( $p < 0,01$ ).

В результате проведённого исследования установлено, что уровень содержания BDNF в плазме крови у пациентов среднего возраста с проявлениями стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий и лёгкими когнитивными расстройствами достоверно ниже.

По данным литературы, снижение уровня нейротрофического фактора характерно для лиц старческого возраста, когда имеются явные признаки когнитивных нарушений на фоне хронической ишемии головного мозга [17]. Известно, что дефицит церебральных нейротрофических факторов считается результатом угнетения их синтеза в условиях гипоксии вещества головного мозга. Поэтому уровень BDNF у

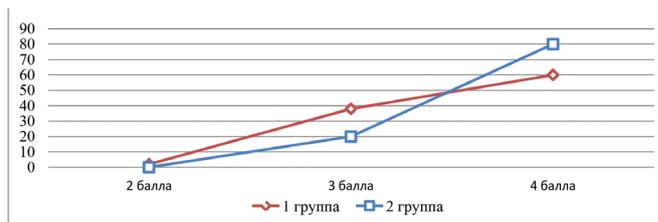


Рис. 3. Методика А.Р. Лурия «10 слов»

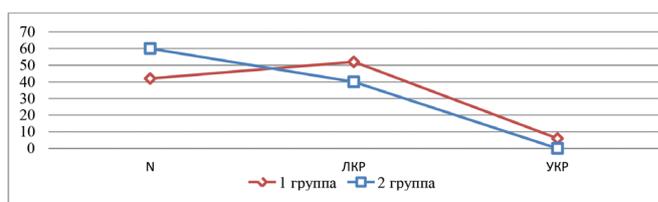


Рис. 4. Шкала MMSE

лиц среднего возраста, в том числе у пациентов с начальными проявлениями когнитивной дисфункции можно рассматривать в качестве прогностического маркера для пациента с цереброваскулярными заболеваниями [1, 6].

## Выводы

Таким образом, выявленные особенности когнитивных нарушений, гемодинамических характеристик, уровня содержания BDNF в плазме крови на додементных стадиях цереброваскулярных расстройств целесообразно учитывать при обследовании и планировании подходов к лечению больных с данной патологией.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

**Конфликт интересов.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Участие авторов.** Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Пепеляев Евгений Геннадьевич**  
Автор, ответственный за переписку

e-mail: nevropep@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-9574-2474

аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

**Pepeyaev Evgeniy**  
Corresponding author

e-mail: nevropep@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-9574-2474

graduate student of department of neurology, neurosurgery and medical genetics FSBOU VO KemGMU Ministry of Health of Russia, Kemerovo

**Семенов Владимир Александрович**

ORCID ID: 0000-0002-8958-6495

SPIN-код: 9741-3771

д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

**Semenov Vladimir**

ORCID ID: 0000-0002-8958-6495

SPIN code: 9741-3771

DM, professor, manager of department of neurology, neurosurgery and medical genetics FSBOU VO KemGMU Ministry of Health of Russia, Kemerovo

**Громова Ольга Алексеевна**

ORCID ID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833

д. м. н., профессор кафедры фармакологии с клинической фармакологией, ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново

**Gromova Olga**

ORCID ID: 0000-0002-7663-710X

SPIN code: 6317-9833

DM, professor of department of pharmacology with clinical pharmacology, FSBOU VO IvGMA of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo

**Литература / References**

1. Боголепова АН, Чуканова ЕИ. Проблема нейропластичности в неврологии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – Т. 110. – № 8. – С. 72–75. [Bogolepova AN, Chukanova EI. Problem of neuroplasticity in neurology. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakov*. 2010;110(8):72–75. (In Russ).]
2. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. – М.: МЕДпресс-информ; 2013. 160 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. Cognitive violations at tserebrovaskulyarny diseases. Moscow: Medical press-inform; 2013. (In Russ).]
3. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // *Неврологический журнал* – 2006. – Т. 11. – № 2. – С. 27–32. [Zakharov VV. All-Russia epidemiological and therapeutic investigation concerning cognitive impairment in the elderly ("Prometheus"). *Neurological Journal*. 2006;11(2):27–32. (In Russ).]
4. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. – М.: Группа ремедиум; 2014. 192с. [Parfyonov WA, Zakharov VV, Preobrazhenskiy IS. Cognitive frustration. Moscow: Group remedium; 2014. (In Russ).]
5. Старчина Ю.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение // *PMЖ. Неврология*. – 2008. – Т. 16. – № 12. – С. 1–3. [Starchina YuA, Parfyonov WA. Kognitivnyye rasstrojstva pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyah: diagnoz i lechenie. *RMZh. Neurology*. 2008;16(12):1–3. (In Russ).]
6. Субботин А.В., Семенов В.А., Гетманенко И.М., и др. Диагностика когнитивных нарушений на ранних стадиях сосудистых заболеваний головного мозга // *Клиническая неврология*. – 2009. – № 4. – С. 25–227. [Subbotin AV, Semenov WA, Getmanenko YM, et al. Diagnostics of cognitive violations at early stages of vascular diseases of a brain. *Clinical neurology*. 2009;(4):25–227. (In Russ).]
7. Топчий Н.В., Мовшич Б.Л., Денисова Н.В. Возможности врача общей практики в профилактике и лечении цереброваскулярных расстройств // *PMЖ. Неврология*. – 2006. – Т. 14. – № 29. – С. 2065–2074. [Topchy NV, Movshich BL, Denisova NV. Vozmozhnosti vracha obshchej

praktiki v profilaktike i lechenii tserebrovaskulyarnykh rasstrojstv. *RMZh. Neurology*. 2006;14(29):2065–2074. (In Russ).]

8. Тул Дж. Ф. Сосудистые заболевания головного мозга; руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 590с. [Toole JF. Sosudistye zabolevaniya golovnoy mozga; rukovodstvo dlya vrachej. Moscow: GEOTAR-media; 2007. (In Russ).]

9. Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина, Н.Н. Коберская, Э.А. Мхитарян. – М.: МЕД-пресс-информ; 2010. 272с. [Demencii: rukovodstvo dlya vrachej. Yakhno NN, Zakharov VV, Loshkina AB, Mkhitaryan EA. Moscow: MEDpress-inform; 2010. (In Russ).]

10. Castren E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(1):18–21. DOI: 10.1016/j.coph.2006.08.009

11. Kuipers SD, Dramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2006;9(5):580–586.

12. Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*. 1989;34(6238):149–152. DOI: 10.1038/341149a0

13. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat. Neurosci*. 2007;10(9):1089–1093. DOI: 10.1038/nn1971

14. Pearse AG. The common peptides and the cytochemistry of their cells of origin. *Basic Appl. Histochem*. 1989;(24):63–73.

15. Petersen RS, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *JAMA Neurology*. 1999;56(3):303–308. DOI: 10.1001/archneur.56.6.760

16. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ et al. Mild cognitive impairment (MCI) in clinical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI working group of the European consortium on Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2006;77:714–718. DOI: 10.1136/jnnp.2005.085332

17. Waterhous EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci*. 2009;42(2):81–89. DOI: 10.1016/j.mcn.2009.06.009.

Статья поступила в декабре 2019 г.