



## Механизмы нейропластичности и перспективы персонализированных стратегий реабилитации больных с двигательными и когнитивными нарушениями

Шагаева К.А.<sup>1</sup>, Шагаев А.С.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Медицинский центр «ДОКТОРЪ», Пущино, Россия.

### Резюме

**Цель.** Выделить важнейшие направления исследований проблем реабилитации после инсульта и перспективы развития новых реабилитационных стратегий с учетом индивидуальных особенностей. Нейропластические исходы ишемических инфарктов презентированы мультипаттерными позитивными процессами синаптогенеза, спраутинга, синтеза нейропротективных белков, так и деструктивными эффектами стресс-пластичности, индуцирующих дистонические нарушения, ухудшением стабильности параметров и локомоторных механизмов походки с деградацией опоры [1]. Таким образом, нейрореабилитологи должны знать основы фундаментальных нейрофизиологических процессов в ЦНС, межполушарных сетей мозга, оптимизировать реабилитационные программы с учетом индивидуализированных профилей восстановления [2]. Одним из факторов, влияющих на восстановление после инсульта, является нервная реорганизация, пропорциональная объему повреждения [3]. Процессы нейропластичности изучаются с позиции возврата к доинсультной модели восстановления (при небольших повреждениях), формируя «оптимальную» пластичность, так и компенсаторных стратегий «деструктивной» пластичности (при обширных полушарных повреждениях). Малоизученной в нейропротективной реакции на церебральную ишемию является микро-РНК (миРНК). Другим важнейшим модулятором исходов инсульта является мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Наибольший интерес представляет процессинг синтеза неполноценного BDNF при замене аминокислоты валин на метионин (вал-мет), возникающий при аллельных нарушениях.

**Заключение.** Перспективными направлениями исследований для стратегических подходов к реабилитации после инсульта являются изучение полушарной интродукции, миРНК и каскадов нейропротекции, BDNF как индуктора нейрональной дифференцировки. Аллельные полиморфизмы BDNF индуцируют более низкий восстановительный потенциал после инсульта. При определенных условиях среды двигательное обучение может преодолевать дефицит нейропластичности при полиморфизме гена BDNF. В исследованиях показаны общие закономерности положительных эффектов аэробных стимулов с усиленной секрецией BDNF при восстановлении больных с когнитивными и двигательными нарушениями, тем не менее при церебральном инсульте период начала, интенсивность, длительность, цикличность занятий не установлены. Вероятнее всего, исследования в будущем оптимизируют реабилитационные профили с учетом генетических особенностей.

**Ключевые слова:** физическая нагрузка, аэробные тренировки, восстановление, реабилитация, инсульт, нейропластичность, нейропротекция, полиморфизм генов, BDNF, Ми-РНК

**Источник финансирования:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Шагаева К.А., Шагаев А.С. Механизмы нейропластичности и перспективы персонализированных стратегий реабилитации больных с двигательными и когнитивными нарушениями. *Вестник восстановительной медицины*. 2021; 20 (5): 37-46. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-5-37-46>

**Для корреспонденции:** Шагаев Артур Султанович, e-mail: Shagart@bk.ru

Статья получена: 13.07.2021

Статья принята к печати: 04.10.2021

# Neuroplasticity Mechanisms and Prospects for Personalized Rehabilitation Strategies in Patients with Motor and Cognitive Impairments

Kristina A. Shagaeva<sup>1</sup>, Artur S. Shagaev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Medical Center «DOCTOR», Pushchino, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To highlight the most important areas of research on the problems of rehabilitation after stroke and the prospects for the development of new rehabilitation strategies, taking into account individual characteristics. Neuroplastic outcomes of anemic infarctions are presented by multi-pattern positive processes of synaptogenesis, sprouting, synthesis of neuroprotective proteins, and destructive effects of stress plasticity inducing dystonic disturbances, deterioration of stabilometric parameters and locomotor gait mechanisms with support deterioration [1]. Thus, specialists in neurorehabilitation should know the basics of fundamental neurophysiological processes in the central nervous system, interhemispheric networks of the brain, and optimize rehabilitation programs, taking into account individualized recovery profiles [2]. One of the factors influencing recovery after a stroke is nervous reorganization, which is proportional to the amount of damage [3]. The processes of neuroplasticity are studied from the standpoint of returning to the pre-stroke recovery model (with minor injuries) – forming “optimal” plasticity and compensatory strategies of “destructive” plasticity (with extensive hemispheric injuries). Micro-RNA (miRNA) are understudied in the neuroprotective reaction to cerebral ischemia. Another important modulator of stroke outcomes is the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Processing of the defective BDNF synthesis when the amino acid valine is replaced by methionine (val-met) that occurs during allelic disorders is of outstanding interest.

**Conclusion.** Promising research areas for strategic approaches to rehabilitation after a stroke are the study of hemispheric introduction, miRNA and neuroprotection cascades; BDNF as an inducer of neuronal differentiation. Allelic BDNF polymorphisms induce lower recovery potential after stroke. Under certain environmental conditions motor learning can overcome the neuroplasticity deficit in the BDNF gene polymorphism. The studies have shown general patterns of positive effects of aerobic stimuli with enhanced BDNF secretion in the recovery of patients with cognitive and motor impairments; nevertheless, the onset period, intensity, duration and exercises rhythmicity have not been established in cerebral stroke. Future studies are likely to optimize rehabilitation profiles based on genetic characteristics.

**Keywords:** physical activity, aerobic training, recovery, rehabilitation, stroke, neuroplasticity, neuroprotection, gene polymorphism, BDNF, Mi-RNA

**Acknowledgments:** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest:** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Shagaeva K.A., Shagaev A.S. Neuroplasticity Mechanisms and Prospects for Personalized Rehabilitation Strategies in Patients with Motor and Cognitive Impairments. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20 (5): 37-46. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-5-37-46>

**For correspondence:** Artur S. Shagaev, e-mail: Shagart@bk.ru

**Received:** Jul 13, 2021

**Accepted:** Oct 04, 2021

## I. Пластичность центральной нервной системы и реабилитация

Адекватный подбор реабилитационных методов для восстановления утраченных функций после церебрального инфаркта во многом зависит от глубокого понимания процессов нейропластичности. Под нейропластичностью при ишемическом инсульте и других повреждениях мозга понимают реорганизацию коры головного мозга, процесс, в котором функции поврежденного мозга мигрируют в другие, неповрежденные области мозга [4] Следует напомнить, что самым мощным церебральным нейропластическим эффектом является эмбриогенез нервной системы [4] По мнению П. Камчатнова, генетико-патологическое значение нейропластичности при инсульте обусловлено стимулированием восстановительных процессов и/или компенсацией имеющихся дефектов (возможны различные варианты их комбинаций).

Алгоритмы сценариев нейропластических эффектов при инсульте могут быть представлены:

1. Полным восстановлением функции к доинсультному (оптимальная стратегия);
2. Структурными приспособительными изменениями нарушенной мускульно-двигательной функ-

ции для осуществления имеющихся потребностей (в быту);

3. Деструктивными, компенсаторными паттернами, в большинстве случаев при безвозвратной потере функции (неблагоприятный вариант) [5].

В более ранних работах указаны разнообразные стратегии реализации нейропластических протективных процессов в зависимости от размеров (объемов) инфаркта (penumbr) при реорганизационных изменениях в кортикальном комплексе [6,7,8]. Ремоделирование при небольших (малых) инфарктах (распространенность в популяции 5-15%) [5] обусловлено механизмами восстановления функции выживших нейронов, ранее находящихся в фазе частичного повреждения в области «инфарктной полутени» при церебральном гипоксическо-ишемическом повреждении.

В этом случае восстановление утерянных способностей идет за счет сохраненных детерминированных нейронов, находящихся на периферии очага апоптоза и/или некроза. Вероятнее всего, при таких вариантах развития ИИ специфическое восстановление может приближаться к доинсультному [6, 7]. При небольших полушарных инфарктах, в большей степени при сохранности кор-

тикоспинальных трактов, двигательная активность, например, верхней конечности индуцирована, в первую очередь, восстановлением активности нейронов двигательной зоны коры, а затем нейронов в прецентральной моторной кортикальной области.

Двигательные и координаторные позитивные паттерны близки к доинсультным при ремоделировании ранее ишемизированной области в первичной кортикальной моторной (двигательной, пирамидной) зоне, а при ишемических повреждениях в премоториуме (зона сенсорного контроля управлением движений) восстановительный потенциал значительно снижен [5, 9]. Ремоделирование при значительном и обширном полушарном повреждении головного мозга в основном формируется за счет образования связей между сохранными активированными нейронами гомолатеральных отделов, вовлечением в синаптогенез и дендритогенез функционально идентичных областей не пострадавшего полушария головного мозга [3, 6, 7, 8]. При обширных, значительных повреждениях, в зонах скопления узко специализированных, например, функционально детерминированных моторных нейронов, корковые зоны мозга не в состоянии восстановиться до «порогового» уровня активности той или иной утраченной функции, поэтому доминирующее влияние приобретают ранее менее значимые пути, например, гомолатеральная (здоровая) гемисфера и сохранные пирамидные тракты [7].

## II. Постинсультные периоды миграции полушарной активности человека и животных

В других исследованиях (пластичности) акцентируется внимание на четких постинсультных периодах миграции (интродукции) полушарного преваляирования и меньше внимания обращается на значение размеров очага инфаркта при ремоделировании. Для многовекторного скрупулезного лоцирования интродукции трансполушарной нейроактивности используются как нейровизуализационные методы диагностики-алгоритмы функциональных режимов магнитно-резонансной томографии (фМРТ), так и транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС, оба метода взаимодополняют друг друга [10]).

По данным фМРТ, на моделях лабораторных животных постинсультный процессинг кортикальной реорганизации давно изучается (особенно в острой и острой фазы инсульта). На сегодняшний день известно, что на экспериментальном примере индуцированного инсульта, через некоторый промежуток времени (обычно интервал составляет 24-72 часа) стимулирование конечностей, контралатеральных к инсульту, активирует гомолатеральные церебральные зоны коры, вероятнее всего указывает на реорганизацию и «сенсорную трансмиграцию» в здоровую гемисферу. По данным J.Jablonka и J.Krakauer постулируется, что к концу второй недели после ишемической церебральной «катастрофы» пирамидный контроль возвращается обратно к анатомически и функционально детерминированным нейронным сетям травмированной гемисферы. Таким образом, сохранные области коры головного мозга берут на себя контроль за функциями поврежденных участков.

Многочисленные исследования (проведенные в разное время) Y. Fujii., R. Marshall, R. Dijkhuizen и G. Nelles по результатам исследований фМРТ, ПЭТ и ТКМС показали идентичную последовательность трансполушарных событий в головном мозге у больных инсультом, в особенности в двигательных и речевых зонах коры у больных людей. Через 12–14 дней после инсульта нейрональная активность начинает доминирование в пострадавшем

полушарии [11]. Интродукция нейрональной активности в противоположное очагу инфаркта полушарие, как у человека, так и лабораторных животных, вероятнее всего, является компенсаторной (следует отметить, что стойкая гомолатеральная активность встречается с тяжелыми исходами и грубым двигательным дефицитом, а возврат обратно в пострадавшую гемисферу коррелирует со степенью «истинного» доинсультного функционирования) [12,13]. Тем не менее, периоды активации, спонтанного мощного восстановления у больных людей значительно сложнее по сравнению с лабораторными млекопитающими, максимальная длительность эффектов постинсультной нейропластичности у людей продолжает исследоваться [14].

## III. Проблемы нейропластичности (деструктивная пластичность, перспективы изучения)

На сегодняшний день неоспоримой представляется ведущая роль активации механизмов нейропластичности, как наиболее эффективного способа восстановления постинсультных нарушенных функций нервной системы. Тем не менее при определенных условиях среды может развиваться деструктивная нейропластичность, которая способствует развитию двигательного и когнитивного дисбаланса у больных инсультом. Процессы нейропластичности изучаются с позиции возврата к доинсультной двигательной модели восстановления (обычно с хорошим реабилитационным потенциалом, чаще встречается при небольших и менее значимых повреждениях коры), формируя «оптимальную» пластичность, так и компенсаторных моторных стратегий «деструктивной» пластичности (при обширных полушарных повреждениях и групп скоплений детерминированных нейронов), а также наличия промежуточных алгоритмов [12, 15].

В дополнение к выводам, указывающим на важнейшую роль эффектов пластичности при формировании новых двигательных моделей [16], неоднократно сообщалось и подтверждено, что неадекватные и высокоинтенсивные двигательные тренировки в неоправданно ранние сроки после инсульта нарушают нормальное течение нейропластических механизмов. Это свойство нейронной пластичности, по сути, является «деструктивно-дезадаптационным», активирующим патогенетические механизмы, стимуляции фантомных болей, синкиезии, дистонии и др. [17, 18]. Более того, в некоторых исследованиях ранее сообщалось, что дезадаптационно-деструктивная пластичность значительно повышает двигательный дефицит, снижая постинфарктный реабилитационный потенциал у больных при последствиях церебрального инсульта и других заболеваний нервной системы [12, 19, 20, 21].

Бурное произвольное двигательное восстановление может нарушить генерацию нормального двигательного стереотипа в паретичных конечностях [22, 23]. В некоторых случаях произвольное взаимодействие спраунга, дендритогенеза, коллатерального синаптогенеза потенцировали механизмы неконтролируемого повышения мышечного тонуса, синкиезии, стимулировали когнитивноповеденческие нарушения, эпилептоидные состояния, ухудшали общее течение заболевания [24]. Результаты ряда исследований продемонстрировали патологические эффекты увеличения области  $repub$  в ранние периоды инсульта в ответ на тяжелые интенсивные занятия [25].

Следует отметить, что реабилитационные стратегии у детей раннего детского возраста с полушарным поражением ЦНС отличаются от зрелой модели, при этом оптимальными являются стартовые, мощные паттерны двигательной реабилитации [10, 26]. Другой проблемой

у взрослых пациентов после инсульта является развитие компенсаторной стратегии двигательного поведения посредством гиперактивности здоровых и проксимальных отделов пострадавших конечностей в виде простых бытовых двигательных алгоритмов [27, 28].

В настоящее время нет общепринятой точки зрения на превалирование интенсивности нейропластических эффектов при возврате к здоровой модели с одной стороны и формировании новых заместительных и компенсаторных двигательных стратегий с другой [20, 27]. Влияние восстановительных методик на нейропластический процессинг полностью не изучено [9]. В своих выводах Т. Schallert указывает важность дифференцирования нейропластичности, сформированной в результате компенсационных двигательных стратегий, отличающихся от доинсультных моторных моделей. Несомненно, развитие компенсаторных форм двигательного поведения – это не что иное как стратегия приспособления, дающая возможность повседневной деятельности при двигательных нарушениях [20, 23].

При обширных полушарных повреждениях у взрослых развитие компенсаторных форм двигательного поведения [20, 23, 27] на сегодняшний день не имеет альтернативы, и больные инсультом для повседневной деятельности вынуждены приспосабливаться к двигательному дефициту. Исследования нейропластичности у больных инсультом направлены: с одной стороны, на разработку мер, повышающих эффективность реабилитации двигательных и координаторных нарушений, с другой стороны, на предотвращение негативных эффектов [29]. Влияние реабилитационных стратегий с учетом дифференцированных нейропластических профилей до конца не изучено [9], поэтому необходимы дальнейшие исследования.

#### **IV. Эпигенетические медиаторы нейропротекции при церебральной ишемии**

В последнее время в научной среде значительно возрос и актуален интерес исследователей к роли эпигенетических факторов в развитии церебральной ишемии и реабилитации прогноза [23, 30-33]. Ввиду особенностей энергетического статуса церебральных нейронов (ускоренный метаболизм), при патологических состояниях определяется понижение порогов гипоксическо-ишемической толерантности в организме человека. При церебральной ишемии срабатывают сложные алгоритмы передачи сигналов для дифференцированных стратегий протекции нейронов. Недавние исследования показывают, что процессы выживания презентированы внутриклеточными протективными сигналами и внеклеточными тканевыми каскадами [23, 32, 33]. На примере окклюзии средней мозговой артерии в эксперименте у лабораторных животных продемонстрировано, что предварительный кратковременный церебральный ишемический стимул генерирует эндогенные нейропротекторные паттерны, которые демпфируют повреждения нейронов при повторной ишемии и называется гипоксически-ишемической переносимостью (толерантностью) [32, 33].

Механизмы ишемической устойчивости обусловлены молекулярной перестройкой реакции церебральных структур на последующие гипоксическо-ишемические стимулы посредством пароксизмального синтеза новых (протективных) белков. Как правило, в течение недели активированные гипоксическим стимулом толерантные пептиды перемещаются в ишемический церебральный участок, индуцируя каскады нейропротекции [32, 33, 34]. Недавние исследования показали, что ми-РНК является примером процессинга аллельных (геномных) перекодировок реакций мозга в постраскрипционном моле-

кулярном ответе на церебральные ишемическо-гипоксические стимулы. Ми-РНК – это некодирующая группа эндогенного РНК, которая принимает значимое участие в трансляции, транскрипции постраскрипционного изменения белков (экспрессии генов). Количество ми-РНК образующих нуклеотидов может варьироваться от 20 до 24.

Ми-РНК посредством недавно открытых ряда кластеров предшественников (miR-124, miR-132, miR-134 miR и miR-138 и др.) регулируют практически все известные на сегодняшний день клеточные механизмы пластичности в ЦНС. В последнее время в литературных источниках особая роль как наиболее перспективному в потенциально-практическом применении отводится ми-РНК-кластеру miR-132 и его взаимодействию с другой мишенью- methyl-CpG binding protein 2 (где, С-цитозин; р-фосфат; G-гуанин; binding-связывающий, сокращенно MeCP2). Одноименный ген индуктор и протеин MeCP2 наряду с ми-РНК являются регуляторами транскрипции, с преимущественной локализацией в нейронах, активируют процессы созревания, роста, поддержания связей и транснейрональных коммуникативных эффектов нервных клеток [34]. Экспрессирование и сохранение miR132 в корковых нейронах индуцировали рост нейритов. Напротив, ингибирование функции miR132 ослабляет рост нейронов, синаптогенез, дендритогенез и др.

В исследовании М. Levin и соавторов показано, что у (лабораторных) мышей модель с отключением гена/белка MeCP2 запускала деструктивные механизмы, стимулирующие значительно распространенные корковые зоны повреждения мозга по сравнению с «классическим» вариантом индуцированного инсульта. Таким образом, можно предположить, что срабатывают молниеносные сигнальные каскады предупреждения о возможном повреждении нейронов, нейропротекции при повреждении (online) и эффектов клеточной памяти (относительно более длительные периоды) для защиты нейронов от ишемических паттернов в будущем. В целом, важнейшему направлению в этой области необходимы дополнительные исследования, поскольку генетические полиморфизмы и дифференциальная регуляция генов могут быть ранними биомаркерами для разных подходов, профилактики, терапии и реабилитационных методик после ишемического инсульта.

#### **V. Роль церебрального нейротрофического фактора BDNF**

Фундаментальную роль в генерации пластическо-невральных клеточных механизмов, в особенности при использовании двигательных методик восстановления после инсульта и других нарушениях ЦНС выполняет церебральный нейротрофический фактор «brain derived neurotrophic factor» (BDNF) [35]. Как модулятор исходных инсульта, вероятнее всего, наиболее детально изученный одиночный ген/пептид. BDNF – это нейроактивный, необходимый для функционально-иерархического дифференцирования и трансформации структуры нейронов протеин, модулирующий процессы синаптического-дендритной пластичности, с преимущественной локализацией в коре больших полушарий [36, 37]. BDNF является самым представительным кластером семейства протеинов фактора роста нервов, характеризуется мультивекторными разнонаправленными процессами регенерации и формирования навыков у здоровых, неврологических больных, в том числе после инсульта.

Исследования последних лет сосредоточены на связи BDNF с паттернами нейрогенеза, клеточной дифференци-

ровки, постишемической нейрональной выживаемости (толерантности), ингибировании апоптоза [38, 39]. По материалам исследований (J. Kleim и соавторы), сообщается, что BDNF интегрирована практически со всеми функциональными системами мозга, в первую очередь, нейропластических процессов, лежащих в основе простой деятельно-функциональной активности и когнитивных новых навыков. Нейротрофический фактор (BDNF) оказывает свое влияние на нейропластичность путем эффекта перманентного потенцирования, характеризующегося устойчивым повышением прочности контактов между двумя пролонгировано активированными нейронами, путем дендритогенеза и вариантов ремоделирования [30, 31].

В отличие от других факторов роста, BDNF выделяется в ЦНС в ответ на мышечную стимуляцию и может обозначаться как инициативно-связанный тракт (ИСТ). ИСТ-трансфер выделения BDNF выполняет доминирующую роль в процессах нейропластичности, активируется в ответ на практическое формирование актуального навыка [31]. Насущная значимость и практический потенциал BDNF (в будущем) в реабилитации двигательных и когнитивных нарушений для неврологических больных неоднократно продемонстрированы на примерах церебрального инсульта у лабораторных млекопитающих (индуцированного окклюзионной моделью в бассейне средней мозговой артерии в работах P. Vandenberg и R. Bruneau) когда медикаментозное ингибирование активности BDNF вызывало угнетение ранее активированных корковых зон пластичности при мышечной активности.

Напротив, при индуцированной церебральной ишемии (лабораторных животных) регистрировались как дебютная нейрональная активация церебральной коры сразу после парентерального введения BDNF; так и мощное, быстрое восстановление утраченных навыков после транскраниального введения BDNF в область пострадавшей первичной двигательной коры. К аналогичным выводам по результатам исследований пришли другие исследователи (W. Schabitz и Y. Jiang; J. Kleim и соавторы).

Известно, что BDNF производится «по указанию», активируясь на нейрональную стимуляцию из белка предшественника-пре-проBDNF, далее в структуре Гольджи он модифицируется до проBDNF. В мозге проBDNF предстоит несколько возможных сценариев: подвергнуться редактированию в структуре Гольджи и выделиться сразу в виде полноценного белка BDNF; образоваться в качестве предшественника проBDNF и трансформироваться (редактироваться) до BDNF в синаптической «щели» [40]; синтезироваться и работать в виде предшественника, неполноценного белка проBDNF. В некоторых случаях при эмбриональном развитии ЦНС человека активируются трансфицированные каскады, формируя атипичные кластеры BDNF пониженной работоспособности, вызывая ущербное развитие головного мозга [41, 42]. Примером трансфицирования является замена аминокислоты валина на метионин в кодоне 66, системы pro BDNF, в гипокампальных и полушарных нейронах головного мозга отмечается неполноценная укладка BDNF в транспортно-синаптические пузырьки (везикулы) по сравнению с обычным вал-типом BDNF нарушается процесс образования полноценного BDNF, стимулируется синтез ущербного BDNF [4, 43]. Дефицит стандартного BDNF нарушает процессы нормального дифференцирования нейронов, снижая их общее количество, нейроны имеют уменьшенные размеры тела, а дендритные отростки укорочены и разрушены [36].

Результаты нескольких независимых исследований показали более низкие восстановительные способно-

сти в краткосрочной перспективе при мутации BDNF по сравнению с обычной валин-формой BDNF, например, у больных с церебральным инсультом в острой и подострой стадиях [22, 44, 45]. В других исследованиях эффекты варианта замены вал-мет в системе BDNF в долгосрочной перспективе были невыраженными и сохранялись в виде тенденции, например, у больных инсультом при проведении реабилитации в ранний восстановительный период [44, 45]. Представительство ущербного-BDNF в церебральной коре может способствовать различным деструктивным вариантам сочетания двигательных нарушений с расстройствами когнитивно-поведенческого спектра при церебральной ишемии.

Часто когнитивно-поведенческие нарушения при полиморфизме BDNF представлены: гипоплазией лобной и височной доли в меньшей степени в других отделах головного мозга [46-48] в сопровождении с функциональными нарушениями гиппокампа [41, 49, 50] (наблюдаются при психозах, шизофрении), а также может встречаться при нарушениях гиппокамп-ассоциированной памяти [27, 51]. Верификация генетического варианта BDNF представляется перспективным направлением для дифференцированной стратегии двигательной и когнитивной реабилитации больных инсультом и др. нарушениями ЦНС [22, 51, 52].

## VI. Физические нагрузки и реакции BDNF

Накопленный опыт показывает, что мышечная нагрузка вызывает повышение уровня нейропептида BDNF, индуцирует функциональную активность ЦНС, нормализует мышечно-динамические, статико-локомоторные, когнитивные функции [51, 53, 54], позитивно влияет на поведенческие нарушения. Опубликованные материалы исследований (W. Pan и соавторов) указывают, что особенностью протеина BDNF является энергичное перераспределение через гематоэнцефалический барьер в ответ на активную мышечную нагрузку (первый путь) и интродукция обратно, через границы ЦНС, в покое (второй путь) [55]. Наиболее эффективным средством для стимулирования нейропластических, регенераторных реакций и регуляции нейротрофина BDNF являются мышечные упражнения в аэробном алгоритме, когда запускаются каскады активирования и накопления гена BDNF в ЦНС [46, 56, 57]. Поэтому существенная роль в реабилитации двигательных, координаторных, когнитивных нарушений у больных инсультом, с черепно-мозговой травмой и др., стратегически может отводиться мышечным упражнениям в аэробном режиме. Известно, что сами по себе аэробные нагрузки не индуцируют активацию нейропластичности, а способствуют развитию «благоприятного фона» для запуска механизмов пластичности [58].

Большая часть работ указывает на улучшение мускульно-координаторных и когнитивных способностей после адаптированных аэробных занятий, значимое увеличение уровня BDNF в ЦНС, как неврологических больных (ЧМТ, инсульт и др.), так и здоровых людей [27, 51, 53, 58]. Цикличность, длительность и оптимизация интенсивности аэробных тренировок являются ключевыми факторами реабилитационного фона для стимулирования каскада выработки BDNF у больных инсультом и здоровых людей. Это предположение подтверждают результаты исследований (M. Roig и K. Skriver) на «здоровой» модели, свидетельствующие о том, что интенсивные аэробные занятия, выполняемые перед и после новых сложных мышечных двигательных моделей, улучшают быстроту, сложность и точность

их выполнения. Несомненно, индивидуализированные аэробные тренировки параллельно стимулируют восстановление двигательных-координаторных и когнитивных способностей у больных с последствиями церебрального инсульта [46, 51, 53, 59, 60]. Позитивные эффекты в исследованиях (S. Colcombe и A. Kramer) также были продемонстрированы при сочетании аэробных режимов нагрузок и силовых тренировок. В другом исследовании в большей степени кратковременно улучшались когнитивные функции после однократного, но «импульсного» аэробного тренинга [54].

Результаты ряда проведенных исследований (B. Quane, L. Boyd, J. McDowd и др.), показали лучшие восстановительные профили мышечной активности, когнитивных нарушений и стабилизации (не грубых) расстройств поведения в течение короткого времени после аэробных нагрузок и отсутствие статистически значимого улучшения способностей после завершения курса реабилитации. К недостаткам аэробных методик можно отнести нестойкость позитивных эффектов, так как по окончании курса аэробных тренировок положительные симптомы могут регрессировать. По дизайну исследований оценка уровней активности BDNF в большей степени исследовалась при когнитивных нарушениях, а затем при двигательных. При определенных условиях аэробные тренировки могут быть использованы при восстановлении больных церебральным инсультом с двигательными и когнитивными нарушениями. Тем не менее, оптимальный баланс между процессами «позитивной» активации BDNF и стимулированием механизмов деструктивной пластичности в ответ на ударные нагрузки окончательно не установлен.

### **VII. Двигательная и когнитивная реабилитация в аэробном режиме у больных с полиморфизмом BDNF и сочетанием инсульта**

Особого внимания заслуживают эффекты аэробных стимулов при проведении мышечной и когнитивной реабилитации при дефиците стандартного BDNF у больных инсультом (ЧМТ, когнитивными нарушениями). На сегодняшний день однозначного ответа, каким образом аэробные стимулы влияют на мышечное и когнитивное восстановление при реабилитации у больных при сочетании инсульта (последствий ЧМТ и др.) и секреции аномального BDNF, и как индукция BDNF при аэробных упражнениях влияет на активность головного мозга [46, 48]. Предполагается, что маркеры мышечно-двигательной реабилитации при неврологических заболеваниях у лиц с дефектным BDNF также будут снижены. Это предположение было подтверждено другими исследованиями, по результатам которых отмечалась депрессия активности ИСТ трансфера, секреции BDNF [43, 49]. В других исследованиях (S. McHughen и соавт.), у лиц с атипичным геном BDNF наблюдалась депрессия возбудимости двигательных зон коры головного мозга у пожилых людей в ответ на аэробную стимуляцию и практические навыки, авторы связали это с возрастным вариантом дисфункции BDNF генотип ассоциированных эффектов.

При более длительных аэробных стимулах удавалось показывать такие же результаты активности двигательной карты коры головного мозга, как и у лиц без трансфицирования BDNF после 1-2 недельных циклов реабилитации (аналогичные результаты отмечают у лиц с последствиями ОНМК). Вышеуказанные результаты показывают, что двигательное обучение может преодолевать дефицит нейропластичности при полиморфизме гена. Таким образом, выбор реабилитационных

стратегий с учетом дефектной модели BDNF может улучшить функциональные исходы постинсультных нарушений [29].

### **Заключение**

При обширных ишемических инсультах у млекопитающих (на экспериментальной модели лабораторных животных) и у людей (по данным МРТ и ПЭТ) результаты исследований показали общую последовательность событий, интродукцию гемисферной активности в область гомолатеральной коры, впоследствии активность смещается обратно в область травмированного полушария. Стойкая гомолатеральная активность коррелирует с тяжелыми исходами инсульта и грубым двигательным дефицитом. Периоды «полушарной интродукции» у больных людей длительнее по сравнению с лабораторными животными и окончательно не установлены. Дальнейшее изучение периодов полушарной активности с учетом дифференцированных профилей восстановления позволит оптимизировать реабилитационные программы. Важную роль в молекулярном ответе на церебральную ишемию играет МиРНК, при угрозе клетке активируются внутренние каскады передачи сигналов, усиливая толерантность при гипоксии, посредством синтеза новых белков способствуя нейропротекции.

В целом, изучение процессов активации «нейропротективных белков» может быть важным направлением для стратегических подходов для реабилитации. Другим модулятором исходов инсульта является мозговой нейротрофический фактор BDNF, мышечная нагрузка вызывает повышение уровня нейротрофина BDNF, стимулирует активность ЦНС, улучшает стато-локомоторные и когнитивные функции. В некоторых случаях у людей (при трансфицировании BDNF) синтезируются дефектные белки BDNF, что существенно замедляет процессы восстановления при инсульте и реабилитацию. В ряде исследований показано, что более длительное мышечное обучение (аэробные стимулы в большей степени) может преодолевать дефицит нейропластичности при атипичном варианте BDNF.

В нескольких независимых исследованиях показаны общие закономерности положительных эффектов аэробных стимулов при восстановлении больных с двигательными и когнитивными нарушениями:

1. Для достижения положительных эффектов реабилитации нагрузки могут быть кратковременными.
2. Кратковременные нагрузки должны быть обязательно «интенсивными».
3. Занятия должны быть непрерывными, в противном случае положительные эффекты когнитивной и статико-динамической реабилитации быстро регрессируют. Тем не менее, несмотря на огромный потенциал при церебральном инсульте, период начала, интенсивность, длительность, цикличность занятий полностью не определены. Индивидуальный подход в медицине (в частности, алгоритмов реабилитации) может стать более адресным, восстановительные методики могут быть оптимизированы путем интеграции личной генетической информации. Исследования в будущем должны определить оптимальные варианты аэробных тренировок и др., с учетом генетических особенностей (и вариантов их коррекции), инициировать развитие новых реабилитационных стратегий, призванных содействовать оптимальной нейропластичности, для улучшения восстановления двигательных и когнитивных функций после инсульта.

## Список литературы

1. Попова Н.Ф., Шагаев А.С. Использование многоканальной программной электростимуляции для реабилитации больных рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2009; 109(7-2): 142-147.
2. Иванова Г.Е., Белкин А.А., Беляев А.Ф., Бодрова Р.А., Буйлова Т.В., Мельникова Е.В., Мишина И.Е., Прокопенко С.В., Сарана А.М., Стаховская Л.В., Суворов А.Ю., Шамалов Н.А., Шмонин А.А., Хасанова Д.Р., Цыкунов М.Б. О подготовке кадров в области медицинской реабилитации. Врач по физической и реабилитационной медицине. Вестник восстановительной медицины. 2017; 2(78): 4-5.
3. Белова А.Н., Григорьева В.Н., Сушин В.О., Белова Е.М., Израелян Ю.А., Шейко Г.Е. Анатомо-функциональные особенности кортикоспинальных трактов и их роль в восстановлении двигательных функций после повреждений головного мозга. Вестник восстановительной медицины. 2020; (1): 9-18.
4. Coleman E.R., Moudgal R., Lang K., Hyacinth H.I., Awosika O.O., Kissela B.M., Feng W. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. Journal Current Atherosclerosis Reports. 2017; 19(12): 59 p. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0686-6>
5. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Инсульт и нейропластичность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(8): 105-110. <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121136-142>
6. Dancause N., Nudo R.J. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. Progress in Brain Research. 2011; (192): 273-295. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53355-5.00015-4>
7. Dancause N. Vicarious function of remote cortex following stroke: recent evidence from human and animal studies. The Neuroscientist. 2006; 12(6): 489-499. <https://doi.org/10.1177/1073858406292782>
8. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. Nature Reviews Neuroscience. 2009; 10(12): 861-872. <https://doi.org/10.1038/nrn2735>
9. Бородулина И.В., Бадалов Н.Г., Мухина А.А., Гуца А.О. Оценка эффективности комплексного лечения с применением ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и общих гидрогальванических ванн у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией. Вестник восстановительной медицины. 2019; 1(89): 33-41.
10. Белова А.Н., Шейко Г.Е., Шаклунова Н.В., Израелян Ю.А. Медицинская реабилитация при детском церебральном параличе: применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков. Вестник восстановительной медицины. 2019; 1(89): 2-9.
11. Dijkhuizen R.M., Ren J., Mandeville J.B., Wu O., Ozdag F.M., Moskowitz M.A., Rosen B.R., Finklestein S.P. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke. Highlights newsletter Preceding of the National Academy of Sciences USA. 2001; 98(22): 12766-71. <https://doi.org/10.1073/pnas.231235598>
12. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. Annals of Neurology. 2008; 63(3): 272-287. <https://doi.org/10.1002/ana.21393>
13. Schwerin S., Dewald J.P., Haztl M., Jovanovich S., Nickeas M., MacKinnon C. Ipsilateral versus contralateral cortical motor projections to a shoulder adductor in chronic hemiparetic stroke: implications for the expression of arm synergies. Experimental Brain Research. 2008; 185(3): 509-519. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1169-8>
14. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Vive-Larsen J., Stoier M., Olsen T.S. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: time course of recovery. The Copenhagen stroke study. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1995; 76(5): 406-412 [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(95\)80568-0](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(95)80568-0)
15. Johnston M.V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. Developmental Disabilities Research Reviews. Special Issue: Acquired Central Nervous System Injuries. Wiley online library. 2009; 15(2): 94-101. <https://doi.org/10.1002/ddrr.64>
16. Hosp J.A., Luft A.R. Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. Neural Plasticity. 2011; (2011): 871296. <https://doi.org/10.1155/2011/871296>
17. Flor H. Maladaptive plasticity, memory for pain and phantom limb pain: review and suggestions for new therapies. Expert Review of Neurotherapeutics. 2008; 8(5): 809-818. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.5.809>
18. Quartarone A., Siebner H.R., Rothwell J.C. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? Journal Trends in Neurosciences. 2006; 29(4): 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.02.007>
19. Kerr A.L., Cheng S.Y., Jones T.A. Experience-dependent neural plasticity in the adult damaged brain. Journal of Communication Disorders. 2011; 44(5): 538-548. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2011.04.011>
20. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. Journal Current Opinion in Neurology. 2006; 19(1): 76-83. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000203886.28068.38>
21. Takeuchi N., Tada T., Chuma T., Matsuo Y., Ikoma K. Disinhibition of the premotor cortex contributes to a maladaptive change in the affected hand after stroke. Stroke. 2007; 38(5): 1551-1556. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.470187>
22. Kim J.M., Stewart R., Park M.S., Kang H.J., Kim S.W., Shin I.S. et al. Associations of BDNF genotype and promoter methylation with acute and long-term stroke outcomes in an East Asian cohort. Plos One. 2012; 7(12): e51280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051280>
23. Levin M.F., Kleim J.A., Wolf S.L. What do motor "recovery" and "compensation" mean in patients following stroke? Neurorehabilitation and Neural Repair. 2009; 23(4): 313-319. <https://doi.org/10.1177/1545968308328727>
24. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Алферова В.В. Принципы реабилитации и фармакотерапии больных и инсультом в восстановительном периоде. Всероссийский съезд неврологов, 8-й: материалы. Казань 2001: 220 с.
25. Батышева Т.Т. Система медицинской реабилитации двигательных нарушений у неврологических больных в амбулаторных условиях: дисс...д.м.н. Москва. 2005: 32-33.
26. Детский церебральный паралич (ДЦП). Клинические рекомендации. Вестник восстановительной медицины. 2017; 3(79): 91-114.
27. Laurin, D., Verreault R., Lindsay J., MacPherson K., Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. JAMA. 2001; 58(3): 498-504. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.498>
28. Roby-Brami A., Feys D., Combeaud M., Biryukova E.V., Bussel B., Levin M.F. Motor compensation and recovery for reaching in stroke patients. Acta Neurologica Scandinavica. 2003; 107(5): 369-381. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00021.x>
29. Warraich Z., Kleim J.A. Neural plasticity: the biological substrate for neurorehabilitation. PM&R: The Journal of Injury, Function and Rehabilitation. 2010; (2): 208-219. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.10.016>
30. Black I.B. Trophic regulation of synaptic plasticity. Journal of Neurobiology. 1999; 41(1): 108-118. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4695\(199910\)41:1<108::aid-neu14>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(199910)41:1<108::aid-neu14>3.0.co;2-u)
31. Poo M.M. Neurotrophins as synaptic modulators. Nature Reviews Neuroscience. 2001; 2(1): 24-32. <https://doi.org/10.1038/35049004>
32. Simon R.P., Meller R., Zhou A., Henshall D. Can genes modify stroke outcome and by what mechanisms? Stroke. 2012; 43(1): 286-91. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.622225>
33. Stapels M., Piper C., Yang T., Li M., Stowell C., Xiong Z.G., Saugstad J., Simon R.P., Geromanos S., Langridge J., Lan J.Q., Zhou A. Polycomb group proteins as epigenetic mediators of neuroprotection in ischemic tolerance. Science Signaling. 2010; 3(111): 15 p. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2000502>
34. Yasui D.H., Peddada S., Bieda M.C., Vallero R.O., Hogart A., Nagarajan R.P., Thatcher K.N., Farnham P.J., Lasalle J.M. Integrated epigenomic analyses of neuronal MeCP2 reveal a role for long-range interaction with active genes. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007; 104(49): 19416-19421. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707442104>
35. Mang C.S., Campbell K.L., Ross C.J., Boyd L.A. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. Physical Therapy. 2013; 93(12): 1707-1716. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130053>
36. Gorski J.A., Zeiler S.R., Tamowski S., Jones K.R. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. The Journal of Neuroscience. 2003; 23(17): 6856-6865. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-17-06856.2003>
37. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. Learning&Memory. 2003; 10(2): 86-98. <https://doi.org/10.1101/lm.54603>

38. Ernfors P, Ibáñez C.F., Ebendal T., Olson L., Persson H. Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990; 87(14): 5454-5458. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.14.5454>
39. Hohn A., Leibrock J., Bailey K., Barde Y.A. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature*. 1990; 344(6264): 339-341. <https://doi.org/10.1038/344339a0>
40. Lu B., Pang P.T., Woo N.H. The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005; 6(8): 603-614. <https://doi.org/10.1038/nrn1726>
41. Hariri A.R., Goldberg T.E., Mattay V.S., Kolachana B.S., Callicott J.H., Egan M.F., Weinberger D.R. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *The Journal of Neuroscience*. 2003; (23): 6690-6694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-17-06690.2003>
42. Xu B., Zang K., Ruff N.L., Zhang Y.A., McConnell S.K., Stryker M.P., Reichardt L.F. Cortical degeneration in the absence of neurotrophin signaling: dendritic retraction and neuronal loss after removal of the receptor TrkB. *Neuron*. 2000; 26(1): 233-245. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81153-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81153-8)
43. Chen Z.Y., Patel P.D., Sant G., Meng C.X., Teng K.K., Hempstead B.L., Lee F.S. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2004; 24(18): 4401-4411. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004>
44. Mirowska-Guzel D., Gromadzka G., Czlonkowska A., Czlonkowska A. BDNF -270 C>T polymorphisms might be associated with stroke type and BDNF -196 G>A corresponds to early neurological deficit in hemorrhagic stroke. *Journal of Neuroimmunology*. 2012; (249): 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.04.011>
45. Siironen J., Juvela S., Kanarek K., Vilkkijä J., Hernesniemi J., Lappalainen J. The Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism predicts poor outcome among survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007; (38): 2858-2860. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.485441>
46. Knaepen K., Goekint M., Heyman E. M., Meeusen R. Neuroplasticity – exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Medicine*. 2010; 40(9): 765-801. <https://doi.org/10.2165/11534530-000000000-00000>
47. Pezawas L., Verchinski B.A., Mattay V.S., Callicott J.H., Kolachana B.S., Straub R.E., Egan M.F., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *JNeurosci*. 2004; 24(45): 10099-10102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004>
48. Vaynman S., Ying Z., Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*. 2004; (20): 2580-2590. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x>
49. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112(2): 257-269. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
50. Ho B., Milev P., O'Leary D.S., Librant A., Andreassen N.C., Wassink T.H. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *JAMA*. 2006; (63): 731-740. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.731>
51. Erickson K.L., Miller D.L., Roecklein K.A. The aging hippocampus: Interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist*. 2012; 18(1): 82-97. <https://doi.org/10.1177/1073858410397054>
52. Nagel I.E., Chicherio C., Li S.C., von Oertzen T., Sander T., Villringer A., Heekeren H.R., Bäckman L., Lindenberger U. Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2008; (2): 1 p. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.001.2008>
53. Kluding P.M., Tseng B.Y., Billinger S.A. Exercise and executive function in individuals with chronic stroke: a pilot study. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2011; 35(1): 11-17. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e318208ee6c>
54. Lambourne K., Tomporowski P. The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: a meta-regression analysis. *Brain Research*. 2010; (1341): 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.091>
55. Rasmussen P., Brassard P., Adser H., Pedersen M.V., Leick L., Hart E., Secher N.H., Pedersen B.K., Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*. 2009; 94(10): 1062-1069. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512>
56. Cotman C.W., Berchtold N.C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Cell*. 2002; (25): 295-301. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02143-4](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02143-4)
57. Cotman C.W., Berchtold N.C., Christie L.A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Cell*. 2007; (30): 464-472. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>
58. Kleim J.A., Cooper N.R., VandenBerg P.M. Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Research*. 2002; (934): 1-6. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02239-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02239-4)
59. Ivey F.M., Hafer-Macko C.E., Macko R.F. Exercise rehabilitation after stroke. *Neurotherapeutics*. 2006; 3(4): 439-450. <https://doi.org/10.1016/j.nurx.2006.07.011>
60. Studenski S., Duncan P.W., Perera S., Reker D., Lai S.M., Richards L. Daily functioning and quality of life in a randomized controlled trial of exercise therapy in subacute stroke survivors. *Stroke*. 2005; 36(8): 1764-1770. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000174192.87887.70>

## References

1. Popova N.F., Shagayev A.S. Ispol'zovanie mnogokanal'noj programmnoj elektrostimulyacii dlya reabilitacii bol'nyh rasseyannym sklerozom [Use of multichannel programmed electrostimulation for the rehabilitation of patients with multiple sclerosis]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009; 109(7-2): 142-147 (In Russ.).
2. Ivanova G.E., Belkin A.A., Belyaev A.F., Bodrova R.A., Bujlova T.V., Mel'nikova E.V., Mishina I.E., Prokopenko S.V., Sarana A.M., Stahovskaya L.V., Suvorov A.Yu., SHamalov N.A., Shmonin A.A., Hasanova D.R., Cykunov M.B. O podgotovke kadrov v oblasti medicinskoj reabilitacii. Vrach po fizicheskoj i reabilitacionnoj medicine [About Preparation of Staff in the Field of Medical Rehabilitation. Doctor on Physical and Rehabilitation Medicine]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017; 2(78): 4-5 (In Russ.).
3. Belova A.N., Grigor'yeva V.N., Sushin V.O., Belova Ye.M., Israyelyan Yu.A., Sheyko G.Ye. Anatomico-funktsional'nyye osobennosti kortikospinal'nykh traktov i ikh rol' v vosstanovlenii dvigatel'nykh funktsiy posle povrezhdeniy golovnogo mozga [Anatomical and Functional Features of Corticospinal Tracts and Their Role in Restoration of Motor Functions after Brain Injury]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020; (1): 9-18 (In Russ.).
4. Coleman E.R., Moudgal R., Lang K., Hyacinth H.I., Awosika O.O., Kissela B.M., Feng W. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Journal Current Atherosclerosis Reports*. 2017; 19(12): 59 p. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0686-6>
5. Damulin I.V., Yekusheva Ye.V. Insul't i neyroplastichnost' [Stroke and Neuroplasticity]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 114(8): 105-110. <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121136-142> (In Russ.).
6. Dancause N., Nudo R.J. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Progress in Brain Research*. 2011; (192): 273-295. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53355-5.00015-4>
7. Dancause N. Vicarious function of remote cortex following stroke: recent evidence from human and animal studies. *The Neuroscientist*. 2006; 12(6): 489-499. <https://doi.org/10.1177/1073858406292782>
8. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10(12): 861-872. <https://doi.org/10.1038/nrn2735>
9. Borodulina I.V., Badalov N.G., Muhina A.A., Gushcha A.O. Ocenka effektivnosti kompleksnogo lecheniya s primeneniem ritmicheskoy transkraniyal'noj magnitnoj stimulyacii i obshchih gidro-gal'vanicheskikh vann u pacientov s poyasnichno-krestcovej radikulopatiej [Assessment of the Efficiency of

- Complex Treatment with the Application of Rhythmic Transcranial Magnetic Stimulation and General Hydrohalvanical Bathtubs in Patients with Lumbar and Cross-Radiculopathy]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019; 1(89): 33-41 (In Russ.).
10. Belova A.N., Shejko G. E., Shaklunova N.V., Israelyan Yu.A. Medicinskaya reabilitaciya pri detskom cerebral'nom paraliche: primenenie Mezhdunarodnoj klassifikacii funkcionirovaniya, ogranichenij zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya detej i podrostkov [Medical Rehabilitation of Children with Cerebral Palsy: Application of the International Classification of Functioning, Disability and Health (Children and Youth Version)]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019; 1(89): 2-9 (In Russ.).
  11. Dijkhuizen R.M., Ren J., Mandeville J.B., Wu O., Ozdag F.M., Moskowitz M.A., Rosen B.R., Finklestein S.P. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke. *Highlights newsletter Proceding of the National Academy of Sciences USA*. 2001; 98(22): 12766-71. <https://doi.org/10.1073/pnas.231235598>
  12. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Annals of Neurology*. 2008; 63(3): 272-287. <https://doi.org/10.1002/ana.21393>
  13. Schwerin S., Dewald J.P., Haztl M., Jovanovich S., Nickeas M., MacKinnon C. Ipsilateral versus contralateral cortical motor projections to a shoulder adductor in chronic hemiparetic stroke: implications for the expression of arm synergies. *Experimental Brain Research*. 2008; 185(3): 509-519. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1169-8>
  14. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Vive-Larsen J., Stoier M., Olsen T.S. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: time course of recovery. The Copenhagen stroke study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1995; 76(5): 406-412 [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(95\)80568-0](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(95)80568-0)
  15. Johnston M.V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Developmental Disabilities Research Reviews*. Special Issue: Acquired Central Nervous System Injuries. *Wiley online library*. 2009; 15(2): 94-101. <https://doi.org/10.1002/ddr.64>
  16. Hosp J.A., Luft A.R. Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. *Neural Plasticity*. 2011; (2011): 871296. <https://doi.org/10.1155/2011/871296>
  17. Flor H. Maladaptive plasticity, memory for pain and phantom limb pain: review and suggestions for new therapies. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008; 8(5): 809-818. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.5.809>
  18. Quartarone A., Siebner H.R., Rothwell J.C. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Journal Trends in Neurosciences*. 2006; 29(4): 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.02.007>
  19. Kerr A.L., Cheng S.Y., Jones T.A. Experience-dependent neural plasticity in the adult damaged brain. *Journal of Communication Disorders*. 2011; 44(5): 538-548. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2011.04.011>
  20. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. *Journal Current Opinion in Neurology*. 2006; 19(1): 76-83. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000203886.28068.38>
  21. Takeuchi N., Tada T., Chuma T., Matsuo Y., Ikoma K. Disinhibition of the premotor cortex contributes to a maladaptive change in the affected hand after stroke. *Stroke*. 2007; 38(5): 1551-1556. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.470187>
  22. Kim J.M., Stewart R., Park M.S., Kang H.J., Kim S.W., Shin I.S. et al. Associations of BDNF genotype and promoter methylation with acute and long-term stroke outcomes in an East Asian cohort. *Plos One*. 2012; 7(12): e51280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051280>
  23. Levin M.F., Kleim J.A., Wolf S.L. What do motor "recovery" and "compensation" mean in patients following stroke? *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2009; 23(4): 313-319. <https://doi.org/10.1177/1545968308328727>
  24. Gusev Ye.I., Gekht A.B., Bogolepova A.N., Alferova V.V. *The principles of rehabilitation and pharmacotherapy of patients with stroke in the recovery period. All-Russian Congress of Neurologists, 8th* [Printsiipy reabilitatsii i farmakoterapii bol'nykh i insul'tom v vosstanovitel'nom periode. Vserossiyskiy s"yezd nevrologov, 8-y: Materialy]. 2001: 220 p. (In Russ.).
  25. Batysheva T.T. *Sistema meditsinskoy reabilitatsii dvigatel'nykh narusheniy u nevrologicheskikh bol'nykh v ambulatornykh usloviyakh*. Dokt. Diss. [System of medical rehabilitation of movement disorders in neurological patients on an outpatient basis. Doct. Diss.]. Moscow. 2005: 32-33 (In Russ.).
  26. Detskij cerebral'nyj paralich (DCP). Klinicheskie rekomendacii [Cerebral palsy. Clinical guidelines]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017; 3(79): 91-114 (In Russ.).
  27. Laurin, D., Verreault R., Lindsay J., MacPherson K., Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *JAMA*. 2001; 285(3): 498-504. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.498>
  28. Roby-Brami A., Feydy A., Combeaud M., Biryukova E.V., Bussel B., Levin M.F. Motor compensation and recovery for reaching in stroke patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2003; 107(5): 369-381. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00021.x>
  29. Warraich Z., Kleim J.A. Neural plasticity: the biological substrate for neurorehabilitation. *PM&R: The Journal of Injury, Function and Rehabilitation*. 2010; 2(2): 208-219. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.10.016>
  30. Black I.B. Trophic regulation of synaptic plasticity. *Journal of Neurobiology*. 1999; 41(1): 108-118. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4695\(199910\)41:1<108::aid-neu14>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(199910)41:1<108::aid-neu14>3.0.co;2-u)
  31. Poo M.M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001; 2(1): 24-32. <https://doi.org/10.1038/35049004>
  32. Simon R.P., Meller R., Zhou A., Henshall D. Can genes modify stroke outcome and by what mechanisms? *Stroke*. 2012; 43(1): 286-91. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.622225>
  33. Stapels M., Piper C., Yang T., Li M., Stowell C., Xiong Z.G., Saugstad J., Simon R.P., Geromanos S., Langridge J., Lan J.Q., Zhou A. Polycomb group proteins as epigenetic mediators of neuroprotection in ischemic tolerance. *Science Signaling*. 2010; 3(111): 15 p. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2000502>
  34. Yasui D.H., Peddada S., Bieda M.C., Vallero R.O., Hogart A., Nagarajan R.P., Thatcher K.N., Farnham P.J., Lasalle J.M. Integrated epigenomic analyses of neuronal MeCP2 reveal a role for long-range interaction with active genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(49): 19416-19421. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707442104>
  35. Mang C.S., Campbell K.L., Ross C.J., Boyd L.A. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Physical Therapy*. 2013; 93(12): 1707-1716. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130053>
  36. Gorski J.A., Zeiler S.R., Tamowski S., Jones K.R. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *The Journal of Neuroscience*. 2003; 23(17): 6856-6865. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-17-06856.2003>
  37. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learning & Memory*. 2003; 10(2): 86-98. <https://doi.org/10.1101/lm.54603>
  38. Ernfors P., Ibáñez C.F., Ebendal T., Olson L., Persson H. Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990; 87(14): 5454-5458. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.14.5454>
  39. Hohn A., Leibrock J., Bailey K., Barde Y.A. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature*. 1990; 344(6264): 339-341. <https://doi.org/10.1038/344339a0>
  40. Lu B., Pang P.T., Woo N.H. The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005; 6(8): 603-614. <https://doi.org/10.1038/nrn1726>
  41. Hariri A.R., Goldberg T.E., Mattay V.S., Kolachana B.S., Callicott J.H., Egan M.F., Weinberger D.R. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *The Journal of Neuroscience*. 2003; 23(23): 6690-6694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-17-06690.2003>
  42. Xu B., Zang K., Ruff N.L., Zhang Y.A., McConnell S.K., Stryker M.P., Reichardt L.F. Cortical degeneration in the absence of neurotrophin signaling: dendritic retraction and neuronal loss after removal of the receptor TrkB. *Neuron*. 2000; 26(1): 233-245. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81153-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81153-8)
  43. Chen Z.Y., Patel P.D., Sant G., Meng C.X., Teng K.K., Hempstead B.L., Lee F.S. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2004; 24(18): 4401-4411. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004>
  44. Mirowska-Guzel D., Gromadzka G., Czlonkowska A., Czlonkowska A. BDNF -270 C>T polymorphisms might be associated with stroke type and BDNF -196 G>A corresponds to early neurological deficit in hemorrhagic stroke. *Journal of Neuroimmunology*. 2012; (249): 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.04.011>

45. Siironen J., Juvela S., Kanarek K., Vilkkilä J., Hernesniemi J., Lappalainen J. The Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism predicts poor outcome among survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007; (38): 2858-2860. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.485441>
46. Knaepen K., Goekint M., Heyman E. M., Meeusen R. Neuroplasticity – exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Medicine*. 2010; 40(9): 765-801. <https://doi.org/10.2165/11534530-000000000-00000>
47. Pezawas L., Verchinski B.A., Mattay V.S., Callicott J.H., Kolachana B.S., Straub R.E., Egan M.F., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *JNeurosci*. 2004; 24(45): 10099-10102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004>
48. Vaynman S., Ying Z., Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*. 2004; (20): 2580-2590. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x>
49. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112(2): 257-269. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
50. Ho B., Milev P., O'Leary D.S., Librant A., Andreasen N.C., Wassink T.H. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *JAMA*. 2006; (63): 731-740. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.731>
51. Erickson K.L., Miller D.L., Roecklein K.A. The aging hippocampus: Interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist*. 2012; 18(1): 82-97. <https://doi.org/10.1177/1073858410397054>
52. Nagel I.E., Chicherio C., Li S.C., von Oertzen T., Sander T., Villringer A., Heekeren H.R., Bäckman L., Lindenberger U. Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2008; (2): 1 p. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.001.2008>
53. Kluding P.M., Tseng B.Y., Billinger S.A. Exercise and executive function in individuals with chronic stroke: a pilot study. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2011; 35(1): 11-17. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e318208ee6c>
54. Lambourne K., Tomporowski P. The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: a meta-regression analysis. *Brain Research*. 2010; (1341): 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.091>
55. Rasmussen P., Brassard P., Adser H., Pedersen M.V., Leick L., Hart E., Secher N.H., Pedersen B.K., Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*. 2009; 94(10): 1062-1069. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512>
56. Cotman C.W., Berchtold N.C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Cell*. 2002; (25): 295-301. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02143-4](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02143-4)
57. Cotman C.W., Berchtold N.C., Christie L.A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Cell*. 2007; (30): 464-472. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>
58. Kleim J.A., Cooper N.R., VandenBerg P.M. Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Research*. 2002; (934): 1-6. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02239-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02239-4)
59. Ivey F.M., Hafer-Macko C.E., Macko R.F. Exercise rehabilitation after stroke. *Neurotherapeutics*. 2006; 3(4): 439-450. <https://doi.org/10.1016/j.nurx.2006.07.011>
60. Studenski S., Duncan P.W., Perera S., Reker D., Lai S.M., Richards L. Daily functioning and quality of life in a randomized controlled trial of exercise therapy in subacute stroke survivors. *Stroke*. 2005; 36(8): 1764-1770. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000174192.87887.70>

**Информация об авторах:**

**Шагаева Кристина Артуровна**, врач-ординатор, клинический медицинский центр, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова.

E-mail: Shagaevakristina@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0100-1932>

**Шагаев Артур Султанович**, кандидат медицинских наук, кафедра неврологии и нейрохирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; руководитель медицинской клиники, генеральный директор ООО «ДокторЪ».

E-mail: Shagart@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4577-9551>

**Вклад авторов:**

Шагаева К.А. – сбор материала, выполнение текстовой части работы; Шагаев А.С. – концепция и дизайн исследования.

**Information about the authors:**

**Kristina A. Shagaeva**, Physician-resident, Clinical Medical Center, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

E-mail: Shagaevakristina@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0100-1932>

**Artur S. Shagaev**, Cand. Sci. (Med.), Department of Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Chief of the Medical Clinic «DOCTOR».

E-mail: Shagart@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4577-9551>

**Contribution:**

Shagaeva K.A. – implementation of the text part of the work; Shagaev A.S. – concept and design of the study.

