

Неврологія і нейрохірургія

УДК: 616.831-005.4-036-07-092:612.822

**ВМІСТ НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
В КРОВІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ
ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ****Лебединець П.В.***Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

У статті наведені отримані результати власних досліджень щодо визначення вмісту Нейротрофічного Фактору Головного Мозку (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) в сироватці крові здорових осіб та пацієнтів з Гострим Ішемічним Інсультом (ГІІ) в залежності від тяжкості захворювання за Шкала інсульту Національного (США) інституту здоров'я (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Дослідження вмісту нейротрофіну в сироватці крові 30 практично здорових осіб та 85 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом проводили імуноферментним методом. Хворих розподіляли на 3 групи залежно від тяжкості неврологічних симптомів з використанням шкали NIHSS: у групу I увійшли 30 пацієнтів (10 жінок та 20 чоловіків) із балами від 1 до 5, групу II склали 32 пацієнта (6 жінок та 26 чоловіків) з балами від 6 до 13, групу III – 23 пацієнти (11 жінок та 12 чоловіків) із тяжкістю захворювання від 14 до 20 балів. Спостерігалось статистичне значущє зниження вмісту нейротрофічного фактору головного мозку в сироватці крові пацієнтів з гострим ішемічним інсультом в залежності від тяжкості захворювання. Чим тяжче був перебіг інсульту, тим нижче був вміст BDNF в крові пацієнтів: у порівнянні з показниками у здорових осіб вміст нейротрофіну у пацієнтів, що увійшли до групи I, знижувався на 22,6 %, у пацієнтів II групи – на 39,4 %. Найбільше зниження вмісту BDNF у сироватці крові визначалося у пацієнтів з найбільш тяжким перебігом ГІІ: на 81,6 % у порівнянні зі здоровими особами. Таким чином, за даними проведеного дослідження спостерігається залученість нейротрофічного фактору головного мозку як раннього біохімічного маркера трофічної дизрегуляції, порушення росту, виживання та відновлення нейронів внаслідок гострого ішемічного інсульту.

Ключові слова: *гострий ішемічний інсульт, нейротрофічний фактор головного мозку, Шкала інсульту Національного інституту здоров'я.*



Цитуйте українською: Лебединець П.В. Вміст нейротрофічного фактору головного мозку в крові хворих на ішемічний інсульт залежно від тяжкості захворювання. Медицина сьогодні і завтра. 2025;94(2):17-23.

<https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.lpv>

Cite in English: Lebedynets P.V. Content of neurotrophic factor of the brain in the blood of patients with ischemic stroke depending on the severity of the disease. Medicine Today and Tomorrow. 2025;94(2):17-23.

<https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.lpv> [in Ukrainian].

Вступ

Однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем у світі останнім часом визнається ішемічний інсульт, який займає провідне місце серед причин смертності та інвалідності серед працездатного населення [1–3]. На теперішній час проведені статистичні дослідження показали значне збільшення кількості нових випадків ішемічного інсульту більш ніж 18 мільйонів людей у світі [1; 2]. За останні три роки за рахунок виникнення гострих стресових реакцій та хронічного стресу за умов бойових дій в Україні випадки Гострого Ішемічного Інсульту (ГІІ) у осіб молодого віку збільшилися та становлять [10–15] % від загальної кількості випадків [3].

За останніми даними науковців до основних патофізіологічних механізмів розвитку ішемічного інсульту належать ексайтотоксичність, виникнення оксидативного стресу, розвиток запальних процесів, що сприяють загибелі нейронів, активації апоптозу, пошкодженню структур головного мозку [1; 4]. Серед складних каскадних реакцій за умов гострого ішемічного стресу, запальний процес сприяє прогресуванню церебральної ішемії: відбувається синтез різноманітних прозапальних біохімічних маркерів, зокрема інтерлейкіну-6, СОХ-2, що в подальшому сприяють пошкодженню нейронів та апоптозу [5]. Підвищена експресія проапоптотичних протеїнів, зокрема Вах, каспази-3 призводить до запрограмованої загибелі клітин, апоптозу. Для здійснення захисту нейронів головного мозку функціонують антиапоптотичні протеїни, такі як Bcl, що інгібують апоптоз [6].

На сучасному рівні науки визначена роль нейротрофінів, протеїнових розчинних молекул, що є необхідними для росту, диференціації й процесів регенерації нейронів. До нейротрофінів відносяться: Нейротрофічний Фактор Голов-

ного Мозку (BDNF), Фактор Росту Нервів (NGF), НейроТрофін-3 (NT-3), НейроТрофін-4/5 (NT-4/5), що можуть зв'язуватися з високоафінними рецепторами тирозинкінази та низькоафінним рецептором p75NTR. За умов механізму дії даних біологічно активних речовин активуються каскади сигнальної трансдукції, що призводить до подальших біохімічних змін в середині клітині [1; 4]. Останні дослідження показують роль BDNF у регуляції численних фізіологічних процесів [1–6].

Вважається, що представник нейротрофінів BDNF може слугувати ключовим біохімічним маркером пошкодження нейронів за умов гострого ішемічного інсульту у пацієнтів, особливо в період перших кількох годин після клінічних проявів хвороби [7].

Тому вельми актуальним є визначення у перші години після виникнення перших симптомів ішемічного інсульту вмісту в крові пацієнтів нейротрофічного фактору головного мозку залежно від тяжкості перебігу за шкалою NIHSS, що є перспективним інформаційним маркером як короткострокових, так і довгострокових наслідків ішемічного інсульту. Що визначило мету дослідження.

Матеріали і методи

Дослідження проведені з залученням пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, які перебували на стаціонарному лікуванні в Інсультному центрі Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1 (Україна). Біохімічні дослідження крові здорових осіб та хворих на гострий ішемічний інсульт проведені у біохімічному відділі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету. При проведенні дослідження використовували загальноприйняті світові та вітчизняні норми біоетики з застосуванням Гельсінської декларації (1964–2013 pp.), Конвенції Ра-

ди Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини (від 04.04.1997), Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Збір персональної інформації та всі маніпуляції, передбачені дизайном дослідження, проводились після отримання інформованої згоди пацієнта або його родичів. До дослідження залучили 30 практично здорових осіб та 85 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. Забір венозної крові проводився в стаціонарі у перші 4,5 години після виникнення клінічних симптомів гострого ішемічного інсульту.

Критерії включення до дослідження: пацієнти з ГП в каротидному басейні або гострим півкульовим інфарктом, встановленим за даними клініко-нейровізуалізаційного дослідження, вік від 18 до 91 роки, госпіталізація хворого в перші 4,5 годин від початку клінічних проявів, результати МРТ-дослідження, загальний бал тяжкості неврологічної симптоматики за шкалою Шкала інсульту Національного (США) інституту здоров'я (National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS) від 1 до 20 балів та підпис інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнтом або його рідними.

За допомогою шкали NIHSS у хворих оцінювали свідомість, рухи очей, поля зору, слабкість м'язів обличчя, кінцівок, атаксію, чутливість, мову, увагу. Визначали тяжкість інсульту за балами: менш 5 балів – легкий інсульт, 6–13 балів – інсульт середньої тяжкості, від 14 до 20 балів – тяжкий. Більш 25 балів з оцінюванням за шкалою NIHSS – вкрай тяжкий інсульт, таких пацієнтів не брали для дослідження. Хворих на ГП розподілили на 3 групи залежно від балів за шкалою NIHSS: у групу I увійшли 30 пацієнтів (10 жінок та 20 чоловіків) із балом від 1 до 5, середній вік пацієнтів склав $[66,6 \pm 4,9]$ роки; групу II склали 32 пацієнти (6 жінок та 26 чоловіків) з балами від 6 до 13, середнього віку $[64,0 \pm 5,2]$ роки; групу III склали 23 пацієнти (11 жінок та 12 чоловіків) із тяжкістю захворювання від 14 до 20 балів, середнього віку пацієнтів $[70,13 \pm 6,5]$ років.

Сироватку крові отримували шляхом відстоювання протягом 30 хвилин з подальшим центрифугуванням при 3.000 обертах/хв протягом 15 хвилин на центрифугу Universal 320R (Hettich GmbH & Co. KG, Німеччина). Сироватку крові вносили в мікропробірки, що зберігали в низькотемпературній морозильній камері Haier DW-86L (Haier Biomedical, Китай). Визначення вмісту в сироватці крові практично здорових осіб та хворих на ГП нейротрофічного фактору головного мозку (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) проводили імуноферментним методом з використанням набору реактивів "Human BDNF Elisa Kit" (Elabscience, Китай). Оптичну щільність зразків крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізатору "Labline-90" (Labline Stockton, Індія). Використовували комп'ютерну програму "Graph Pad Prism 5" (GraphPad Software / Dotmatics, США) для статистичної обробки отриманих результатів. Застосовували метод непараметричного U-критерію Манна-Уїтні, цифрові дані представляли у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху [25 %, 75 %]. Статистично значущим вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Вміст BDNF у сироватці крові здорових осіб та пацієнтів з гострим ішемічним інсультом в залежності від тяжкості захворювання представлено на *рисунку*. У здорових осіб групи контролю вміст у крові нейротрофічного фактору дорівнював $1.952 [1.818,0; 2.124,0]$ пг/мл, у пацієнтів, що увійшли до групи I, складало $1.510 [1.007,0; 1.596,0]$ пг/мл. Визначено, що у крові пацієнтів групи I статистично достовірно знижується

вміст нейротрофічного фактору на 22,6 % у порівнянні з показником у здорових осіб.

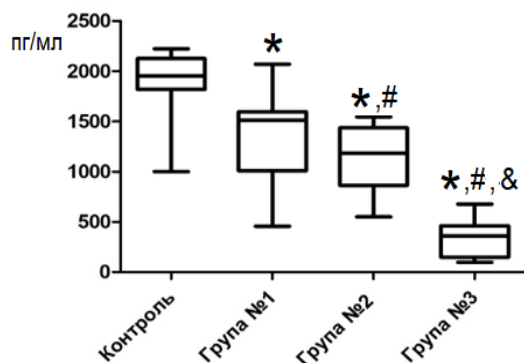


Рис. Вміст BDNF у сироватці крові здорових осіб та пацієнтів з гострим ішемічним інсультом залежно від тяжкості захворювання, Me [25 %; 75 %].

Примітки: * – у порівнянні з показником у контрольній групі;

– у порівнянні з показником у пацієнтів групи I;

& – у порівнянні з показником у пацієнтів групи II.

У пацієнтів групи II вміст BDNF в крові склав 1.183 [863,4; 1.435,0] пг/мл, що на 39,40 % менше у порівнянні зі здоровими людьми. При порівнянні вмісту нейротрофічного фактору в крові пацієнтів з ГІ у групі II з показниками пацієнтів групи I визначали значуще зниження на 21,65 %. Найбільше зниження вмісту BDNF у сироватці крові, а саме до 359,3 [146,8; 458,5] пг/мл спостерігалось у пацієнтів з найбільш важким перебігом ГІ, що увійшли до групи III, зі значними балами за шкалою NIHSS, а саме на 81,60 % у порівнянні з показником у здорових осіб. Також спостерігалися значні зміни вмісту BDNF у крові пацієнтів з найбільш важким перебігом ГІ (III група), порівняно із показниками у пацієнтів I та II груп:

зменшення вмісту на 76,20 % та 69,60 % відповідно групам дослідження.

Отримані нами результати свідчать про залученість нейротрофічного фактору в патогенез розвитку ГІ та зниження інтенсивності репаративних процесів в головному мозку. За умов розвитку гострого ішемічного ураження відбувається міграція BDNF через ГематоЕнцефалічний Бар'єр (ГЕБ). Цей процес дуже важливий протягом пост-ішемічної фази, оскільки BDNF може здійснювати захисну дію в місці ураження [1; 2; 4]. За умов проведених експериментальних досліджень на щурах іншими авторами, у гострій стадії, протягом першої доби після появи перших клінічних симптомів, було визначено підвищений рівень BDNF у плазмі крові, автори дослідження пов'язують з важким перебігом інсульту у щурів [8]. Деякі автори пов'язують збільшення вмісту BDNF в крові пацієнтів з моменту госпіталізації та виникнення гірших клінічних результатів [9]. Недавні наукові дослідження показали, що BDNF має вирішальне значення для відновлення рухливості після інсульту [10]. Таким чином, не дивлячись на протилежні дані щодо вмісту BDNF у плазмі крові пацієнтів з ГІ у перші дні після інсульту нейротрофічний фактор є перспективним показником як короткострокових, так і довгострокових результатів [10].

Відомо, що у Центральній Нервовій Системі (ЦНС) нейротрофічний фактор синтезується та секретується нейронами, активованими астроцитами та мікроглією. В патогенезі ГІ має місце запальна теорія. Саме астроцити – це перші клітини головного мозку, що починають діяти у відповідь на пошкодження ЦНС запального характеру. Астроцити починають експресувати різні поверхневі біохімічні маркери, зокрема нейротрофічні фактори та прозапальні цитокіни [11]. До місця запалення долучаються мікрогліальні клітини та

макрофаги. За даними сучасної літератури існують два загальних фенотипи активованої мікроглії: прозапальна та альтернативно активована протизапальна [12]. Прозапальна мікроглія вивільняє прозапальні цитокіни, зокрема TNF- α , IL-6 та IL-12 для полегшення протікання реакцій, що опосередковують пошкодження. Навпаки, протизапальна мікроглія містить нейропротекторні речовини, інтерлейкіни IL-4 та IL-13, а також фактори росту BDNF та IGF [13]. Визначено, що протягом перших 72 годин відбувається активація мікроглії у пацієнтів з ГП [14]. Кім J.-M. et al. стверджують, що високий рівень метилювання BDNF корелює з низькою експресією BDNF у нейронах, і що це свідчить про те, що BDNF тісно пов'язаний з патогенезом гострого ішемічного інсульту [15]. Існують думки, що алелі BDNF Met не мають зв'язку з рівнями BDNF у плазмі крові. Крім того, кілька досліджень, що визначають роль BDNF, опосередковано вказують на те, що зміна рівнів BDNF у плазмі у пацієнтів з інсультом, як правило, значною мірою сприяє патогенезу ішемічного інсульту [13; 15].

Література

1. Palachai N, Supawat A, Kongsui R, Klimaschewski L, Jittiwat J. Galangin's Neuroprotective Role: Targeting Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Ischemic Stroke in a Rat Model of Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion. *Int J Mol Sci.* 2025;26(5):1847. DOI: 10.3390/ijms26051847. PMID: 40076473.
2. Salaudeen MA, Bello N, Danraka RN, Ammani ML. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules.* 2024;14(3):305. DOI: 10.3390/biom14030305. PMID: 38540725.
3. Shkrobot S, Budarna O, Duve K, Tkachuk N. Stroke in young adults: etiopathogenetic mechanisms (bibliosemantic analysis). A clinical case from personal practice. *Int Neurol J.* 2025;21(3):207-17. DOI: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1176.
4. Bersano A, Gatti L. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14848. DOI: 10.3390/ijms241914848. PMID: 37834297.
5. Yang J, Yang J, Luo Y, Ran D, Xia R, Zheng Q, et al. Nrf1 Reduces COX-2 Expression and Maintains Cellular Homeostasis After Cerebral Ischemia/Reperfusion by Targeting IL-6/TNF- α Protein Production. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2024;19(1):41. DOI: 10.1007/s11481-024-10136-8. PMID: 39103507.

Висновки

Таким чином, за даними нашого дослідження спостерігається залученість в патофізіологічні механізми розвитку гострого ішемічного інсульту нейротрофічного фактору головного мозку. Спостерігалось значуще зниження вмісту нейротрофічного фактору в крові пацієнтів в залежності від тяжкості хвороби. Це можна пояснити включенням декількох патогенетичних механізмів, а саме зниження проникності гематоенцефалічного бар'єру для BDNF як компенсаторний механізм, пов'язаний з необхідності присутності даного нейтрофіну як значущого регулятора функціонування нейронів, синаптичної пластичності, процесів репарації як основного нейропротектора. Вміст BDNF в сироватці крові хворих можна визначати як важливий ранній біохімічний маркер трофічної дизрегуляції, порушення росту, виживання та відновлення нейронів внаслідок гострого ішемічного інсульту для діагностики та подальшого моніторингу перебігу захворювання.

Конфлікт інтересів відсутній.

6. Li Z, Xiao G, Wang H, He S, Zhu Y. A preparation of Ginkgo biloba L. leaves extract inhibits the apoptosis of hippocampal neurons in post-stroke mice via regulating the expression of Bax/Bcl-2 and Caspase-3. *J Ethnopharmacol.* 2021;280:114481. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114481. PMID: 34343651.
7. Chang X, He Y, Liu Y, Fei J, Qin X, Song B, et al. Serum brain derived neurotrophic factor levels and post-stroke depression in ischemic stroke patients. *J Affect Disord.* 2024;361:341-7. DOI: 10.1016/j.jad.2024.06.050. PMID: 38897298.
8. Bejot Y, Prigent-Tessier A, Cachia C, Giroud M, Mossiat C, Bertrand N, et al. Time-dependent contribution of non neuronal cells to BDNF production after ischemic stroke in rats. *Neurochem Int.* 2011;58(1):102-11. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.10.019. PMID: 21074587.
9. Mourao AM, Vicente LCC, Abreu MNS, Vale Sant'Anna R, Vieira ELM, de Souza LC, et al. Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor are Associated with Prognosis in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):735-40. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.013. PMID: 30522804.
10. Overberg LT, Lugg EF, Gaarder M, Langhammer B, Thommessen B, Rønning OM, et al. Plasma levels of BDNF and EGF are reduced in acute stroke patients. *Heliyon.* 2022;8(6):e09661. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09661. PMID: 35756121
11. Pawluk H, Wozniak A, Grzesk G, Kolodziejska R, Kozakiewicz M, Kopkowska E, et al. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. *Clin Interv Aging.* 2020;15:469-84. DOI: 10.2147/CIA.S233909. PMID: 32273689.
12. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012;122(3):787-95. DOI: 10.1172/JCI59643. PMID: 22378047.
13. Dimitrova-Shumkovska J, Krstanoski L, Veenman L. Diagnostic and Therapeutic Potential of TSPO Studies Regarding Neurodegenerative Diseases, Psychiatric Disorders, Alcohol Use Disorders, Traumatic Brain Injury, and Stroke: An Update. *Cells.* 2020;9(4):870. DOI: 10.3390/cells9040870. PMID: 32252470.
14. Price CJ, Wang D, Menon DK, Guadagno JV, Cleij M, Fryer T, et al. Intrinsic activated microglia map to the peri-infarct zone in the subacute phase of ischemic stroke. *Stroke.* 2006;37(7):1749-53. DOI: 10.1161/01.STR.0000226980.95389.0b. PMID: 16763188.
15. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Kim YH, et al. BDNF genotype potentially modifying the association between incident stroke and depression. *Neurobiol Aging.* 2008;29(5):789-92. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.021. PMID: 17222482.

Lebedynets P.V.

CONTENT OF NEUROTROPHIC FACTOR OF THE BRAIN IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE DEPENDING ON THE SEVERITY OF THE DISEASE

The article presents the results of our research on determining the content of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the blood serum of healthy individuals and patients with Acute Ischemic Stroke (AIS), depending on the severity of the disease as assessed by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The neurotrophin content in the blood serum of 30 practically healthy individuals and 85 patients with acute ischemic stroke was studied using an immunoenzymatic method. Using the NIHSS scale, patients were divided into three groups depending on the severity of their neurological symptoms. The group I included 30 patients (10 women and 20 men) with scores ranging from 1 to 5. The group II consisted of 32 patients (6 women and 26 men) with scores ranging from 6 to 13. The group III consisted of 23 patients (11 women and 12 men) with scores ranging from 14 to 20. A statistically significant decrease

in the content of brain-derived neurotrophic factor in the blood serum of patients with acute ischemic stroke was observed depending on the severity of the disease. The more severe the stroke, the lower the BDNF content in the patients' blood: compared to healthy persons, the neurotrophin content in patients in group I decreased by 22.6%, and in patients in group II by 39.4%. Patients with the most severe course of acute ischemic stroke experienced the greatest decrease in serum BDNF levels, at 816 %, compared to healthy individuals. According to the study, the brain's neurotrophic factor is an early biochemical marker of trophic dysregulation. This results in impaired growth, survival, and recovery of neurons due to acute ischemic stroke.

Keywords: *acute ischemic stroke, brain-derived neurotrophic factor, National Institutes of Health Stroke Scale.*

*Надійшла до редакції 13.05.2025
Прийнята для публікації 26.06.2025
Опублікована 30.06.2025*

Відомості про автора

Лебединець Павло Володимирович – асистент кафедри неврології з курсом нейрохірургії Харківського національного медичного університету, Україна.

Поштова адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: pv.lebedynets@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-4128-1809.