

# Перспективы применения медикаментозной терапии в нейрореабилитации

В.Н. Шишкова<sup>✉1,2</sup>, А.Ю. Ременник<sup>1</sup>, Е.И. Керимова<sup>1</sup>, Л.И. Зотова<sup>1</sup>, Н.Г. Малюкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉veronika-1306@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Изучение динамики концентрации молекул нейрональной адгезии (NCAM), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и антител к NR2-субъединице N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, на фоне применения препарата Ипигрикс в дозе 60 мг/сут в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 45 пациентов в возрасте от 60 до 85 лет на момент развития первого ишемического инсульта. Курс нейрореабилитационной терапии составил 21 день и включал базовую медикаментозную терапию, ежедневные индивидуальные и групповые занятия с логопедами и нейропсихологами, занятия лечебной физкультуры, массаж и физиопроцедуры. Пациенты были рандомизированы методом конвертов в 2 группы. Первую группу составили 30 пациентов, которым в программу нейрореабилитации был добавлен препарат Ипигрикс в дозе 20 мг 3 раза в день, длительность терапии составила 21 день. Во 2-ю группу вошли 15 пациентов, получавших нейрореабилитационную терапию, не включавшую препарат Ипигрикс. Определение NCAM, BDNF и антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов в плазме проводилось двукратно у каждого включенного в исследование пациента.

**Результаты.** В ходе нейрореабилитационного лечения в группе пациентов, получавших Ипигрикс в дозе 60 мг/сут, концентрация BDNF достоверно увеличилась в 1-й группе ( $p=0,002$ ), в то время как во 2-й группе достоверных изменений выявлено не было. Изучение динамики концентрации ( $\Delta$ ) маркера нейротрофической функции BDNF составило в 1-й группе 2,1 (0,5; 2,5) нг/мл; во 2-й группе – -1,1 (-2,9; 0,6) нг/мл. Эти изменения носили достоверный характер ( $p=0,003$ ). Концентрация NCAM достоверно уменьшилась в 1-й группе ( $p=0,005$ ), в то время как во 2-й группе достоверных изменений выявлено не было. Изучение динамики концентрации ( $\Delta$ ) нейрональных молекул клеточной адгезии составило в 1-й группе -0,56 (-1,72; 0,06) нг/мл; во 2-й группе – 0,65 (-0,19; 3,00) нг/мл, данные изменения носили достоверный характер ( $p=0,002$ ). В ходе настоящего исследования достоверных изменений в концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов в обеих группах отмечено не было.

**Выводы.** Применение препарата Ипигрикс в суточной дозе 60 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, приводит к достоверным изменениям маркеров нейропластичности, создавая возможность проводить более эффективное нейрореабилитационное лечение.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, нейрореабилитация, Ипигрикс, CNTF, BDNF.

**Для цитирования:** Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. и др. Перспективы применения медикаментозной терапии в нейрореабилитации. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 24–28. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200016

Original Article

## Perspectives of pharmacological therapy use in neurorehabilitation

Veronika N. Shishkova<sup>✉1,2</sup>, Alla Iu. Remennik<sup>1</sup>, Elena I. Kerimova<sup>1</sup>, Lubov I. Zotova<sup>1</sup>, Natalia G. Maliukova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉veronika-1306@mail.ru

## Abstract

**Aim.** To study dynamics of neural cell adhesion molecules (NCAM), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor NR2-subunit antibodies in patients after first ischemic stroke at the background of using medication Ipirix in dosage 60 mg per day in addition to standard neurorehabilitation complex.

**Materials and methods.** The study included 45 patients aged 60 to 85 years at the moment of first ischemic stroke. Neurorehabilitation complex was performed for 21 days and included background therapy, everyday individual and group sessions with speech pathologists and neuropsychologists, rehabilitation exercise therapy, massage therapy, and physiotherapeutic procedures. Patients were randomized in two groups using envelopes method. Group 1 included 30 patients for whom Ipirix in dosage 20 mg per day was added to standard neurorehabilitation complex, therapy duration was 21 days. Group 2 included 15 patients who received standard neurorehabilitation complex without Ipirix intake. In every patient included in the study NCAM, BDNF, and NMDA receptor NR2-subunit antibodies testing was performed twice.

**Results.** During neurorehabilitation treatment in group of patients receiving Ipirix in dosage 60 mg per day BDNF concentration increased significantly in group 1 ( $p=0.002$ ), while in group 2 no significant changes were observed. Study of neurotrophic function marker BDNF concentration dynamics ( $\Delta$ ) showed 2.1 (0.5; 2.5) ng/ml in group 1; and -1.1 (-2.9; 0.6) ng/ml in group 2. These changes were considered significant ( $p=0.003$ ). NCAM concentration significantly decreased in group 1 ( $p=0.005$ ), while in group 2 no significant changes were observed. Study of neural cell adhesion molecules concentration dynamics ( $\Delta$ ) showed -0.56 (-1.72; 0.06) ng/ml in group 1, and -0.65 (-0.19; 3.00) ng/ml in group 2, these changes were considered significant ( $p=0.002$ ). In our study no significant changes in NMDA receptor NR2-subunit antibodies were observed in both groups.

**Conclusions.** Use of medication Ipirix in dosage 60 mg per day in addition to standard neurorehabilitation complex in patients after first ischemic stroke results in significant changes in neuroplasticity markers concentration that allows to perform more effective neurorehabilitation treatment.

**Key words:** ischemic stroke, neurorehabilitation, Ipirix, CNTF, BDNF.

**For citation:** Shishkova V.N., Remennik A.Iu., Kerimova E.I. et al. Perspectives of pharmacological therapy use in neurorehabilitation. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 24–28. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200016

На сегодняшний день инсульт остается одной из актуальнейших медицинских и социальных проблем, учитывая постоянное возрастание числа пораженных этим недугом людей во всем мире и Российской Федерации, особенно в среднем и молодом возрасте [1]. Осложнения и последствия инсульта таковы, что больше 1/2 выживших после него остаются инвалидами, теряют возможность двигаться, говорить, что, конечно, не может не отразиться в развитии проблем в повседневной жизни и социализации. Страдания пациентов, перенесших инсульт, частично пере-

ходят на плечи близких, снижая их трудовой потенциал, качество жизни и уровень благосостояния [1].

Безусловным успехом последних лет является развитие такого реабилитационного направления, как нейрореабилитация. Возможность максимально рано после инсульта активизировать пациента, еще находящегося в остром отделении или даже в реанимации, повышает шансы на более успешное восстановление. Сопровождение пациента бригадой специалистов разного профиля, в том числе и немедицинского (дефектологи, нейропсихологи, клинические психологи), на всех

дальнейших этапах нейрореабилитации, работа «до успеха», до получения желаемого результата, без перерывов – это залог эффективности данного направления [2, 3].

Учитывая, что время, прошедшее с момента инсульта, играет против пациента, особенно если это время без активных действий по восстановлению утраченных функций, а первым принципом нейрореабилитации является максимально раннее начало, то понятно, что оптимальным временным интервалом для начала занятий с пациентом будут первые несколько недель после инсульта [4]. Считается, что самым благоприятным временем для оптимального эффекта нейрореабилитации, при условии приложения всех возможных для конкретного случая сил и средств, являются первые 3 мес после развития острого состояния. Именно в этот момент в головном мозге происходят окончательные процессы организации места повреждения, а двигательные и чувствительные функции постепенно восстанавливаются благодаря нейропластическим процессам. Для того, чтобы восстановить речевую активность в полном объеме, а также достигнуть психологической и социальной адаптации, потребуется значительно больше времени. Сегодня в клинической практике возможно применение синергичных препаратов, которые могут помочь более быстро активировать и поддержать процессы нейропластичности, тем самым улучшая восстановительный потенциал пациента. Изучены в клинических исследованиях у пациентов после инсульта следующие препараты: мемантин, нафтидидрофурил, церебролизин, ипидакрин и некоторые другие [5–7]. Препарат ипидакрин (Ипигрикс, «Гриндекс», Латвия) имеет два сочетающихся между собой и усиливающих друг друга механизма действия – ингибирование холинэстеразы и блокада калиевой проницаемости мембраны [8]. Поскольку нейромедиаторная система ацетилхолина исполняет ведущую роль в реализации высших психических функций, таких как память, внимание и обучение, то роль активатора ацетилхолинергической системы, каковым и является ипидакрин, для процессов восстановления может быть полезной. Однако, учитывая, что морфологическим субстратом нейрореабилитации является нейропластичность, желательно доказать подобную активность для всех препаратов, применяемых в нейрореабилитации [5, 8]. На сегодняшний день нейротрофическое влияние ипидакрина еще не было показано в клинических исследованиях.

Цель открытого контролируемого рандомизированного исследования, учитывая сказанное, – изучение в динамике изменений концентраций следующих факторов: молекул нейрональной адгезии, антител к NR2-субъединице N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов и нейротрофического фактора головного мозга, у пациентов, находящихся на нейрореабилитационном лечении, после первого ишемического инсульта, получающих препарат Ипигрикс в суточной дозе 60 мг, разделенной на три приема по 20 мг.

## Материалы и методы

В исследование включены 45 пациентов, проходящих курс нейрореабилитационного лечения в стационарах Центра патологии речи и нейрореабилитации (Москва).

Критерии включения:

- Перенесенный первый ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии.
- Подтверждение диагноза данными магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии головного мозга, а также выписками из учреждений, где пациент находился в остром периоде инсульта (допускалось наличие признаков хронической ишемии головного мозга, указания о возможном перенесении транзиторных ишемических атак в прошлом).
- Сроки поступления пациента на нейрореабилитацию – в период от 1 мес до 1 года после развития первого инсульта.

Критерии исключения:

- Повторный инсульт или указание в анамнезе на ранее перенесенный инсульт.
- Локализация очага не в доминантном полушарии головного мозга.
- Геморрагический инсульт.
- Эпилептический синдром в анамнезе или структуре настоящего заболевания.
- Указание в анамнезе на злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами.
- Ранее установленная непереносимость ипидакрина.

На протяжении всего периода нейрореабилитации все пациенты, включенные в исследование, были под наблюдением невролога и психиатра, также им выполнено обследование в объеме:

- Антропометрические измерения: масса тела, рост, расчет индекса массы тела, измерение объема бедер, объема талии.
- ЭКГ в 12 стандартных отведениях.
- Электроэнцефалограмма по стандартной методике.
- МРТ головного мозга.
- Двукратное исследование показателей: молекулы нейрональной адгезии, антитела к NR2-субъединице NMDA-рецепторов, нейротрофический фактор головного мозга.

Для оценки динамики когнитивных функций на фоне комплексного нейрореабилитационного лечения двукратно (в начале курса нейрореабилитации и по завершении) применяли следующие методики:

1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций.
2. Шкала Л.И. Вассермана для оценки степени выраженности речевых нарушений у больных с локальными поражениями мозга.
3. Шкалы батареи нейропсихологического исследования А.Р. Лурия (1969 г.).

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы в две группы методом конвертов. Первую группу составили 30 пациентов, которым в программу нейрореабилитации был добавлен препарат Ипигрикс в дозе 20 мг 3 раза в день, длительность терапии составила 21 день. Во 2-ю группу вошли 15 пациентов, получавших нейрореабилитационную терапию, не включавшую препарат Ипигрикс.

Для всех включенных в исследование пациентов курс нейрореабилитационной терапии составил 21 день и включал базовую медикаментозную терапию всех основных имеющихся заболеваний, а также ежедневные индивидуальные и групповые занятия с логопедами и нейропсихологами, занятия лечебной физкультурой, массаж и физиопроцедуры.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента получено информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы SPSS Statistics Version 20. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75%. Достоверность различий оценивалась использованием критериев Манна–Уитни для независимых выборок и критерия Уилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Различия считались достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

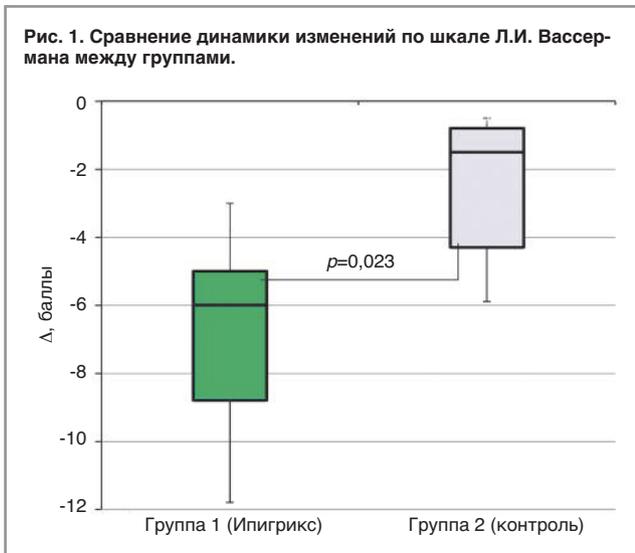
## Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 45 больных (15 мужчин и 30 женщин), поступивших на нейрореабилитационное лечение в стационары московского Центра патологии речи и нейрореабилитации. Средний возраст пациентов в первой группе (Ипигрикс,  $n=30$ , женщин 17/0,57) составил 65 (58;71) лет, во второй группе (контроль,  $n=15$ , женщин 9/0,60) – 64 (61;69) года.

При нейропсихологическом тестировании пациентов в момент включения в исследование выявлено, что все паци-

Концентрация маркеров нейронального повреждения и восстановления (нг/мл)		
	Группа 1 (Ипигрикс)	Группа 2 (контроль)
<i>BDNF</i>		
до	21,3 (17,2; 23,8) <sup>1</sup>	19,1 (16,8; 20,6)
после	23,9 (19,0; 27,6) <sup>1,2</sup>	18,8 (14,9; 20,8) <sup>2</sup>
<i>NR2</i>		
до	2,3 (1,4; 3,4)	2,7 (2,1; 3,3)
после	2,4 (1,5; 3,8)	2,9 (2,3; 3,0)
<i>NCAM-1</i>		
до	7,8 (6,6; 9,1) <sup>3</sup>	7,9 (7,1; 9,0)
после	7,2 (6,1; 8,1) <sup>3,4</sup>	9,1 (7,4; 9,9) <sup>4</sup>

Примечание: до – в начале исследования; после – окончание исследования; данные представлены в виде медианы, 25 и 75%, – Me (Q25; Q75); <sup>1</sup> $p=0,002$ ; <sup>2</sup> $p=0,004$ ; <sup>3</sup> $p=0,005$ ; <sup>4</sup> $p=0,023$ .



енты имели в когнитивном статусе симптомы нарушения фонового, регуляторного и операционального аспектов когнитивных функций. При этом наиболее выраженной когнитивной симптоматикой являлись речевые нарушения (синдромы афазий). Комплексный характер когнитивной симптоматики отражал специфику сосудистых поражений головного мозга.

На момент окончания наблюдения в обеих группах отмечена положительная динамика, однако улучшение значения показателей по всем тестам было выше в группе пациентов, получавших Ипигрикс (рис. 1–3). Подробное описание результатов терапии Ипигриksom на различные когнитивные показатели коллектив авторов дал в предыдущей публикации [9]. Однако для правильной интерпретации и понимания полученных результатов в изменении концентраций биохимических маркеров нейропластичности, мы считаем необходимым кратко повторить полученные нами результаты. Так, разность между начальным и конечным значением теста Вассермана ( $\Delta$ ) у пациентов в 1-й группе составила -6,0 (-8,8; -5,0), во 2-й группе – -1,5 (-4,3; -0,8), при  $p=0,023$ . Изменения, оцененные с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, показали, что положительная динамика была отмечена также только в 1-й группе ( $p<0,001$ ), улучшение значения теста МоСА ( $\Delta$ ) в 1-й группе составило 2,5 (1,0; 4,0), во 2-й группе – 1,0 (0; 2,0), при  $p=0,034$ . По итогам проведения нейропсихологического исследования по Шкале батареи нейропсихологического исследования А.Р. Лурия: исследование «неречевой» когнитивной симптоматики – динамического и кинестетического мануального праксиса, зрительного и слухового гнозиса, произвольного контроля за

Рис. 2. Сравнение динамики изменений по Монреальской шкале между группами.

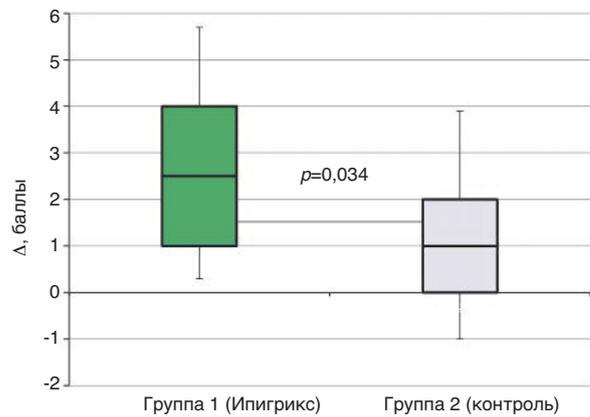
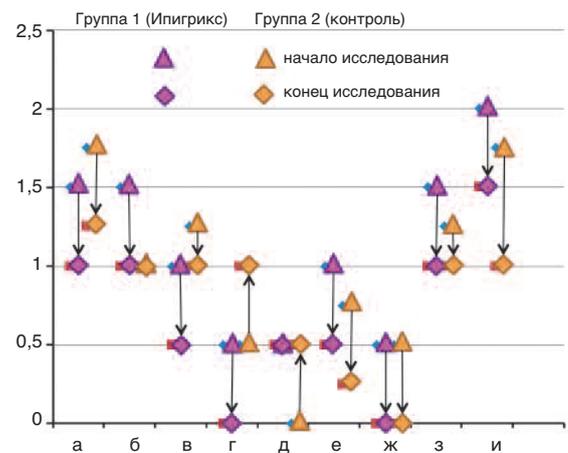
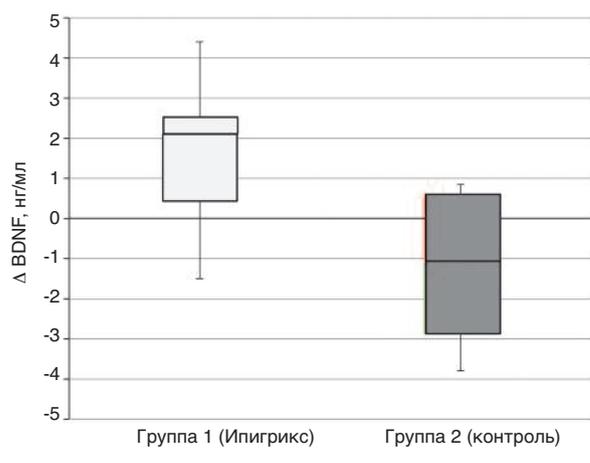


Рис. 3. Результаты исследований по батарее тестов А.Р. Лурия в двух группах.



Примечание: а – динамический праксис: двигательная программа; б – динамический праксис: графическая проба; в – кинестетический праксис; г – зрительный гнозис: опознавание реалистических объектов; д – зрительный гнозис: опознавание контурных объектов; е – слуховой гнозис: смысл шумов; ж – слуховой гнозис: оценка ритмов; з – произвольный контроль за деятельностью; и – фоновый компонент высших психических функций.

Рис. 4. Сравнение динамики концентрации BDNF между группами.



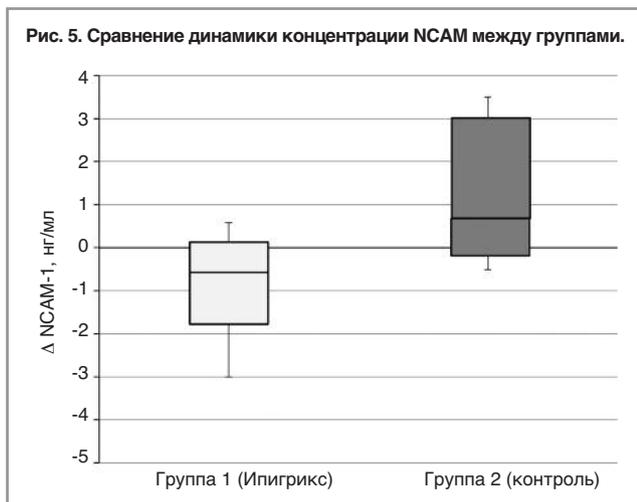
деятельностью (регуляторного компонента когнитивных функций), нейродинамики (фоновый компонент когнитивных функций) – выявлено значительное улучшение по большинству исследуемых параметров в 1-й группе. Таким обра-

зом, включение в нейрореабилитационную терапию препарата Ипигрикс в дозе 60 мг/сут в течение 21 дня привело к улучшению в динамике восстановления речи и других когнитивных функций у пациентов после первого ишемического инсульта.

Дополнительно к изучению клинических аспектов эффективности препарата Ипигрикс было проведено измерение параметров нейротрофического фактора головного мозга BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), молекул нейрональной адгезии NCAM, а также антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов (см. таблицу). Как видно из представленных данных, концентрация BDNF достоверно увеличилась в 1-й группе ( $p=0,002$ ), в то время как во 2-й группе достоверных изменений выявлено не было. Изучение динамики концентрации ( $\Delta$ ) маркера нейротрофической функции BDNF показало в 1-й группе 2,1 (0,5; 2,5) нг/мл, во 2-й группе изменение составило -1,1 (-2,9; 0,6) нг/мл, при  $p=0,003$  (рис. 4). В исследованиях показано, что один из важнейших нейротрофических факторов – BDNF является важной сигнальной молекулой, участвующей в регуляции нейрогенеза, роста и выживаемости нейронов в центральной нервной системе (ЦНС) [8, 10]. Высокий уровень экспрессии гена BDNF обнаружен в области гиппокампа и коры головного мозга [11], что предполагает его максимальное воздействие в данных отделах ЦНС. Нейротрофический фактор головного мозга играет важную роль в коррекции неврологических функций при возникновении ишемических и нейродегенеративных заболеваний. Показано, что BDNF принимает участие в развитии защитных механизмов в нервной ткани при ишемическом повреждении [12]. Положительный терапевтический эффект препарата Ипигрикс у пациентов с постинсультными нарушениями можно также связать с активацией секреции собственного BDNF у пациентов, который отвечает за процессы восстановления после ишемического инсульта, травм или в результате нейродегенерации.

Взаимосвязь между нейронами в ЦНС происходит при помощи нейрональных молекул клеточной адгезии (neural cell adhesion molecule – NCAM), которые относятся к иммуноглобулиновому суперсемейству и осуществляют кальцийнезависимую адгезию. NCAM вовлечен в межклеточную адгезию, рост аксонов, синаптическую пластичность, процессы обучения и памяти. Показано, что NCAM обладают  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -зависимой АТФазной активностью. Межклеточные взаимодействия, опосредуемые NCAM, в нейроонтогенезе и посттравматической регенерации обеспечивают выживание и миграцию нейронов, направленный рост нейритов, синаптогенез. Кинетика взаимодействия молекул NCAM зависит от количества молекул и степени их связывания с полисиаловой кислотой. Полисиаловая кислота удерживает воду и таким образом модулирует дистанцию между клетками. Высокий уровень полисиалированной формы NCAM выявлен в ходе нейрогенеза; в постнатальном периоде – при ишемии и травме мозга, может выступать как биологический маркер патологических состояний [13–15]. Предполагается также, что для некоторых NCAM-положительных лимфоцитов может происходить инфильтрация в ЦНС и вследствие этого – развитие патологических нарушений функции и структуры мозга [16]. После временной ишемии мозга количество клеток, экспрессирующих NCAM, увеличивается в гиппокампе [13]. Как видно из представленных в таблице данных, концентрация NCAM достоверно уменьшилась в 1-й группе ( $p=0,005$ ), в то время как во 2-й группе достоверных изменений выявлено не было. Изучение динамики концентрации ( $\Delta$ ) нейрональных молекул клеточной адгезии NCAM составило в 1-й группе -0,56 (-1,72; 0,06) нг/мл; во 2-й группе изменение составило 0,65 (-0,19; 3,00) нг/мл, при  $p=0,002$  (рис. 5). Таким образом, достоверное снижение уровня NCAM в группе пациентов, получавших препарат Ипигрикс в дозе 60 мг/сут, также может свидетельствовать об улучшении

Рис. 5. Сравнение динамики концентрации NCAM между группами.



состояния ЦНС и, возможно, об улучшении реабилитационного прогноза, что и было подтверждено клинически (тест Вассермана, МоСА-тест, батарея Лурии).

Одним из основных патофизиологических процессов в образовании ишемического повреждения головного мозга является развитие эксайтотоксичности, реализующейся через глутамат-кальциевый механизм [17]. Избыточное высвобождение глутамата, вызванное церебральной ишемией, приводит к гиперактивации NMDA-рецепторов, при этом структурные компоненты NMDA-рецепторов (N-концевые фрагменты NR2-субъединиц рецептора NMDA) попадают в кровоток, проходят сквозь нарушенный гематоэнцефалический барьер и активируют иммунную систему, вызывая образование антител к фрагменту NR2. Данные антитела могут определяться через 3–6 мес после перенесенного ишемического инсульта, а их присутствие или значительное увеличение концентрации в крови может предсказывать повышенный риск развития любого ишемического события в близком будущем [18]. В ходе настоящего исследования достоверных изменений в концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов в обеих группах отмечено не было (см. таблицу).

Таким образом, по результатам проведенной нами исследования, можно сделать вывод о достоверной связи между применением препарата ипидакрин (в суточной дозе 60 мг в дополнение к нейрореабилитационной терапии) с клиническим улучшением когнитивных функций, а также с улучшением нейротрофических функций головного мозга, подтвержденных следующими данными: достоверным возрастанием концентрации нейротрофического фактора головного мозга и снижением уровня молекул нейрональной адгезии у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт.

## Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о полученном достоверном клиническом улучшении состояния пациентов после перенесенного первого ишемического инсульта

на фоне включения в курс нейрореабилитационного лечения препарата Ипигрикс в суточной дозе 60 мг на протяжении 21 дня, что также ассоциируется со значимым изменением концентрации нейротрофических факторов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврологии и психиатрии. 2007; 8: 4–10. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. Problema insul'ta v Rossiiskoi Federatsii: vremia aktivnykh sovmestnykh deistvii. Zhurn. neurologii i psikiatrii. 2007; 8: 4–10 (in Russian).]
- Скворцова В.И. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом. Инсульт (Прил. к Журн. неврологии и психиатрии). 2002; 7: 28–33. [Skvortsova V.I. Printsipy rannei reabilitatsii bol'nykh s insul'tom. Insul't (Pril. k Zhurn. neurologii i psikiatrii. 2002; 7: 28–33 (in Russian).]
- Burns MS. Application of Neuroscience to Technology in Stroke Rehabilitation. Top Stroke Rehabil 2008; 15: 570–9.
- Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова В.Н. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008. [Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova V.N. Rehabilitation of neurological patients. Moscow: MEDpress-inform, 2008 (in Russian).]
- Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малиюкова Н.Г. и др. Оценка влияния терапии церебролизином у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 5: 57–63. [Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. et al. Otsenka vlianiia terapii tserebrolizinom u patsientov s postinsul'tnoi afaziei na uroven' BDNF v zavisimosti ot nalichia ili otsutstvia narushenii uglevodnogo obmena. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 5: 57–63 (in Russian).]
- Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Кан Н.В. и др. Оценка эффективности нафтидрофурила в составе ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. Врач. 2017; 7: 47–50. [Shishkova V.N., Zotova L.I., Kan N.V. et al. Otsenka effektivnosti naftidrofurila v sostave rannei kompleksnoi reabilitatsii u patsientov s postinsul'tnoi afaziei. Vrach. 2017; 7: 47–50 (in Russian).]
- Лукьянук Е.В., Шкловский В.М., Малиюкова Н.Г. Опыт применения акатинола мемантина в резидуальном периоде инсульта. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 12: 28–33. [Luk'ianuk E.V., Shklovskii V.M., Maliukova N.G. Opyt primeneniia akatinola memantina v rezidual'nom periode insul'ta. Zhurn. neurologii i psikiatrii. 2010; 12: 28–33 (in Russian).]
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. Успехи физиологических наук. 2005; 36 (2): 1–25. [Gomazkov O.A. Neurotroficheskie i rostovye faktory mozga: regulatornaia spetsifika i terapevicheskii potentsial. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2005; 36 (2): 1–25 (in Russian).]
- Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малиюкова Н.Г. и др. Новые возможности в медикаментозной терапии постинсультной афазии. Лечащий врач. 2019; 2: 64–9. [Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. et al. Novye vozmozhnosti v medikamentoznoi terapii postinsul'tnoi afazii. Lechashchii vrach. 2019; 2: 64–9 (in Russian).]
- Катунина Е.А. Применение ипидакрина в восстановительном периоде ишемического инсульта. Рус. медицинский журнал. 2008; 16 (12): 1–6. [Katunina E.A. Primenenie ipidakrina v vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta. Rus. meditsinskii zhurn. 2008; 16 (12): 1–6 (in Russian).]
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. В сб.: Успехи физиологических наук. 2005; 36 (2): 1–25. [Gomazkov O.A. Neurotroficheskie i rostovye faktory mozga: regulatornaia spetsifika i terapevicheskii potentsial. V sb.: Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2005; 36 (2): 1–25 (in Russian).]
- Fantacci C, Capozzi D, Ferrara P, Chiarelli A. Neuroprotective role of nerve growth factor in hypoxic-ischemic brain injury. Brain Sci 2013; 3 (3): 1013–22.
- Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors 2004; 22 (3): 123–31.
- Berezin V, Bock E, Poulsen FM. The neural cell adhesion molecule. Cur Opin Drug Dis Dev 2000; 3: 605–9.
- Fox GB, Kjoller C, Murphy KJ, Regan CM. The modulations of NCAM polysialylation state that follow transient global ischemia are brief on neurons but enduring on glia. J Neuropathol Exp Neurol 2001; 60 (2): 132–40.
- Hashiguchi T, Tara M, Niina K et al. Adult T-cell leukemia cells which express neural cell adhesion molecule (NCAM) and infiltrate into the central nervous system. Intern Med 2002; 41 (1): 34–8.
- Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Новые биомаркеры поражений мозга. Нейроиммунология. 2009; 7 (2): 18–23. [Skoromets A.A., Dambinova S.A., D'iaconov M.M. et al. Novye biomarkery porazhenii mozga. Neuroimmunologia. 2009; 7 (2): 18–23 (in Russian).]
- Weissman JD, Khutnev GA, Heath R, Dambinova SA. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. J Neurol Sci 2011; 300: 97–102.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-эндокринолог ГБУЗ ЦПРИН, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru

Ременник Алла Юрьевна – канд. мед. наук, зав. клинико-биохимической лаб. ГБУЗ ЦПРИН

Керимова Елен Ивановна – врач-лаборант клинико-биохимической лаб. ГБУЗ ЦПРИН

Зотова Любовь Ивановна – врач-невролог, зав. неврологическим стационаром ГБУЗ ЦПРИН

Малиюкова Наталья Георгиевна. – канд. психол. наук, зав. отд-нием клинической психологии ГБУЗ ЦПРИН

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: veronika-1306@mail.ru

Alla Iu. Remennik – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Elena I. Kerimova – laboratory assistant, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Lubov I. Zotova – laboratory assistant, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Natalia G. Maliukova – Cand. Sci. (Psychol.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation