



О. А. ЛЕВАДА<sup>1</sup>, Н. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

<sup>2</sup>КУ «Центральная больница Коммунарского района», Запорожье

## Уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме крови как маркер основных типов легких когнитивных нарушений и эффективности терапии

**Цель** — изучить концентрацию в плазме крови мозгового нейротрофического фактора BDNF у пациентов с основными этиологическими типами легких когнитивных нарушений (нейродегенеративным (НЛКН) и субкортикальным сосудистым (ССЛКН)), а также ее динамику на фоне приема эсциталопрама.

**Материалы и методы.** В исследование был включен 21 больной с НЛКН согласно the Mild Cognitive Impairment (MCI) due to Alzheimer's Disease Workgroup criteria (2010), 22 пациента с ССЛКН согласно критериям G.B. Frisoni и соавт. (2002) и 16 лиц без когнитивных нарушений. Пациенты групп сравнения не отличались по возрасту и относились к лицам пожилого и старческого возраста. Уровень BDNF в плазме крови определяли методом ELISA всем включенным в исследование лицам исходно, а также 10 пациентам с НЛКН и 10 больным с ССЛКН через 2 мес после начала терапии эсциталопрамом в суточной дозе 10 мг. Клинический протокол предусматривал нейропсихологическое тестирование (луриевские тесты, MMSE и другие валидные подходы), психопатологическое исследование (The Neuropsychiatric Inventory), неврологический осмотр, изучение нарушений активности в повседневной жизни (The Bristol Activities of Daily Living Scale).

**Результаты.** Показано, что уровень BDNF в плазме крови снижался в группах НЛКН ((19950,67 ± 9678,80) пг/мл) и ССЛКН ((25939,55 ± 10410,46) пг/мл) относительно контроля ((31581,50 ± 8092,29) пг/мл). Снижение уровня BDNF в наибольшей степени коррелировало с выраженностью нарушений памяти ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ) и ухудшением общего балла MMSE ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ) в группе НЛКН. Применение эсциталопрама способствовало повышению уровня BDNF в плазме как в группе НЛКН ((26356,00 ± 8309,11) пг/мл), так и в группе ССЛКН ((30066,00 ± 10796,43) пг/мл), что сопровождалось достоверным улучшением показателей MMSE и уменьшением выраженности психопатологических нарушений согласно Neuropsychiatric Inventory.

**Выводы.** Снижение концентрации BDNF в плазме крови можно использовать для валидации диагноза НЛКН и ССЛКН, а ее повышение — как маркер эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** мозговой нейротрофический фактор BDNF, нейродегенеративное легкое когнитивное нарушение, субкортикальное сосудистое легкое когнитивное нарушение, эсциталопрам.

Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) как промежуточная стадия между нормальным когнитивным старением и дементирующими процессами, особенно болезнью Альцгеймера (БА), являются предметом научного интереса на протяжении пос-

ледних десятилетий [11]. Данный факт обусловлен как важным медико-социальным значением ЛКН, так и потенциальной возможностью предотвращать их конвертацию в манифестную деменцию.

Согласно последним эпидемиологическим данным, общая распространенность ЛКН в возрастной когорте 55 лет и старше составляет 15,7%, а его ос-

© О. А. Левада, Н. В. Череди́ченко, 2014

новных клинических вариантов — однодоменного амнестического, многодоменного амнестического и неамнестического — соответственно 6,4; 3,7 и 5,6% [19]. В структуре ЛКН преобладают амнестические варианты, доля которых составляет около 65% [9]. Основным этиологическим типом амнестических ЛКН являются ЛКН вследствие БА [5]. В случаях, когда выявление специфических визуализационных и молекулярных маркеров ликвора у пациентов с ЛКН вследствие БА недоступно, а диагностика основана на клинических критериях, амнестические ЛКН предложено классифицировать как нейродегенеративные (НЛКН) [5]. Вторым по распространенности этиологическим типом является субкортикальное сосудистое ЛКН (ССЛКН), доля которого достигает 37,3% [13]. ССЛКН имеет клинические проявления субкортикальной сосудистой деменции, однако выраженность нарушений не достигает дементного уровня, а пациенты сохраняют независимость повседневного функционирования [2, 12].

Исследование нейробиологических аспектов ЛКН позволит пролить свет на некоторые механизмы их патогенеза, которые в перспективе могли бы стать мишенями для терапии. Одним из них является экспрессия ростовых факторов, в частности мозгового нейротрофического фактора BDNF, снижение концентрации которого в мозге (и параллельно — в плазме/сыворотке крови) доказано при большинстве деменций нейродегенеративной и сосудистой этиологии [26]. Известно также, что повышение экспрессии BDNF происходит вследствие назначения антидементных препаратов, а также антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [26]. Таким образом, динамику уровня BDNF в плазме/сыворотке крови можно использовать как для объективизации когнитивных заболеваний, так и для оценки эффективности проводимой терапии.

Исследования концентрации BDNF в плазме/сыворотке крови при ЛКН единичны. Они проведены только для НЛКН [17]. Сравнительное изучение уровня BDNF в плазме крови для разных этиологических типов ЛКН в рамках одного исследования представляется актуальным. Отсутствие в настоящее время эффективных методов лечения ЛКН, основанных на доказательствах высокого уровня, заставляет искать новые патогенетические подходы, в том числе основанные на нейропротективных стратегиях.

**Цель работы** — изучить концентрацию BDNF в плазме крови у пациентов с основными этиологическими типами ЛКН (НЛКН и ССЛКН), а также ее динамику на фоне приема эсциталопрама.

Выбор препарата обусловлен наличием доказательств стимуляции экспрессии BDNF на фоне его приема [20], частым сочетанием расстройств депрессивного и тревожного спектра у пациентов с ЛКН [4], а также эффективностью и безопасностью эсциталопрама в данной клинической ситуации.

## Материалы и методы

Для исследования были отобраны 59 лиц пожилого и старческого возраста. 21 пациент соответствовал критериям диагностики НЛКН [5]. 22 пациента составили группу ССЛКН согласно критериям G. B. Frisoni и соавт. (2002) [12], а также отечественным модифицированным подходам [2]. 16 лиц без когнитивных нарушений (БКН) вошли в группу контроля.

Клинический протокол включал: 1) сбор анамнестических данных; 2) нейропсихологическое тестирование (MMSE [10], луриевские тесты [1], исследование памяти, TIME-тест [3, 24], тест рисования часов, исследование вербальной скорости [7]); 3) психопатологическое исследование согласно The Neuropsychiatric Inventory (NPI) [8]; 4) неврологический осмотр с детальной оценкой статики и локомоции (шкала Тинетти [25]); 5) оценку нарушения активности в повседневной жизни (шкала The Bristol Activities of Daily Living Scale (BADL) [6]). Выраженность клинических нарушений оценивали по шкале, где 0 баллов — отсутствие нарушений, 3 балла — максимально выраженные расстройства, или согласно авторским рекомендациям к указанным методикам. Пациентам проводили магнитно-резонансную или компьютерную томографию головного мозга на предмет соответствия критериям включения в соответствующие группы сравнения.

Исследование уровня BDNF в плазме крови проводили твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) на иммуноферментном фотометре ImmunoGlum-2100 (США).

Клинические исследования и изучение концентрации BDNF в плазме крови проводили дважды: у всех лиц, включенных в исследование, исходно и у 20 пациентов с ЛКН через 2 мес на фоне лечения эсциталопрамом в суточной дозе 10 мг. Применяли зарегистрированный в Украине препарат Эзопрам (Активис ЛТД, Мальта).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Microsoft Office Excel, Statistica. В зависимости от типа данных для их описания использовали проценты, медиану и межквартильный размах или среднее арифметическое и стандартное отклонение. Вероятность различий определяли с использованием параметрических и непараметрических критериев в зависимости от типа данных и количества групп сравнения (Краскела — Уоллиса, множественные сравнения, Манна — Уитни, Вилкоксона,  $\chi^2$ -тест, ANOVA, post-hoc Scheffe, T-тест). Наличие связи между данными оценивали соответственно их типу при помощи коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ) или Пирсона ( $r$ ). Отличия между группами и корреляционную зависимость считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В табл. 1 представлены основные демографические, когнитивные, психопатологические, невро-

логические и функциональные показатели групп сравнения. Обследованные когорты не отличались по возрасту, соотношению полов, уровню образования, что позволяло уравнивать влияние данных факторов на концентрацию BDNF в плазме крови.

Тяжесть когнитивных нарушений (общий балл по MMSE) соответствовала рекомендованным нормативам для ЛКН. Она была достоверно большей в группах НЛКН и ССЛКН по сравнению с группой контроля. Группы НЛКН и ССЛКН не отличались по данному показателю.

Клиническое своеобразие групп ЛКН заключалось в следующем. Все пациенты имели отчетливые дисмнестические нарушения, по тяжести достоверно отличавшие их от группы контроля. Так, выраженность нарушений активного припоминания вербальной семантически неорганизованной информации (список из пяти существительных) в группах НЛКН и ССЛКН была сопоставимой. Отличия между группами ЛКН имели место при узнавании предъявляемого ранее материала с помощью подсказок или его прямого предъявления в парах слов. Пациенты с ССЛКН имели достоверно более высокие показатели узнавания вербального материала по сравнению с больными с НЛКН, у которых

подсказки не приводили к существенному улучшению результатов припоминания.

Группы сравнения отличались по результатам тестов, выявляющих исполнительную дисфункцию. Пациенты с ССЛКН достоверно хуже по сравнению со здоровыми лицами и больными с НЛКН выполняли 1-ю часть теста рисования часов, отражающего преимущественно процессы планирования, поддержания многоэтапных операций и контроля над ними. У них была существенно снижена вербальная скорость, выявляющая скрытую транскортикальную моторную афазию. Кроме того, в данной группе достоверно чаще выявляли умеренную кинетическую апраксию, отражающую нарушение временных аспектов построения двигательного акта и объединения отдельных движений в плавные «кинетические мелодии». По данному признаку пациенты с ССЛКН достоверно отличались как от группы контроля, так и от больных с НЛКН. Характерной чертой пациентов с НЛКН была минимальная оптико-пространственная апраксия, что достоверно отличало их от группы контроля и на уровне тенденции — от пациентов с ССЛКН.

По общему баллу психопатологических нарушений (производное частоты синдрома и его выра-

Т а б л и ц а 1

**Основные демографические и исходные когнитивные, психопатологические, неврологические и функциональные показатели и концентрация BDNF в плазме крови**

Показатель	БКН (n = 16)	НЛКН (n = 21)	ССЛКН (n = 22)
Возраст <sup>1</sup> , годы	72,06 ± 5,25	73,90 ± 5,52	74,14 ± 5,69
Мужчины/женщины <sup>2</sup>	4/12	8/13	9/13
Продолжительность обучения <sup>1</sup> , годы	12,88 ± 2,70	11,67 ± 4,51	12,59 ± 3,83
MMSE, баллы	28 (28—29)	26 (26—27)*	26 (24—27)*
Отсроченное припоминание 5 существительных, количество слов (0—5) (ТМЕ-тест)	4 (4—5)	2 (1—2)*	2 (2—3)*
Отсроченное узнавание 5 существительных, количество слов (0—10)	9 (8—10)	5 (5—7)*	8 (7—9)***#
Тест рисования часов, 1-я часть, баллы (0—10)	9 (9—10)	9 (9—10)	7,5 (7—8)**
Вербальная скорость, количество слов за 3 мин	19 (15—25,5)	15 (12—21)	13,5 (10—17)**
Кинетическая апраксия, баллы (0—3)	0 (0—0)	0 (0—0)	2 (1—3)**
Оптико-пространственная апраксия, баллы (0—3)	0 (0—0)	1 (0—1)***	0 (0—1)
Общий балл по NPI (0—144)	7 (4—10)	11 (8—14)	12,5 (8—17)**
Выраженность псевдобульбарного синдрома, баллы (0—3)	0 (0—1)	0 (0—1)	2 (1—2)**
Выраженность нарушений ходьбы, общий балл по шкале Тинетти (0—28)	27,5 (26—28)	26 (25—26)	17,5 (13—21)**
BADL, баллы (0—60)	0 (0—0)	1 (1—1)*	2 (1—2)*
Уровень BDNF в плазме крови <sup>3</sup> , пг/мл	31581,50 ± 8092,29	19950,67 ± 9678,80**	25939,55 ± 10410,46

Метод определения достоверности различий: <sup>1</sup> однофакторный ANOVA, <sup>2</sup>  $\chi^2$ -тест, <sup>3</sup> post-hoc Scheffe-тест, в остальных случаях — непараметрический ANOVA для множественных сравнений.

Различия относительно показателей БКН статистически значимы: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

Различия относительно показателей НЛКН статистически значимы: #  $p < 0,001$ ; ##  $p < 0,01$ ; ###  $p < 0,05$ .

женности, шкала NPI) группы ЛКН превосходили лиц БКН: пациенты с НЛКН — на уровне тенденции, а больные с ССЛКН — достоверно. Преобладающими психопатологическими нарушениями в группе БКН были тревожные расстройства (93,8%), нарушения сна (75,0%), раздражительность/эмоциональная неустойчивость (56,3%) и депрессия (31,3%), в группе НЛКН — тревожные расстройства и нарушения сна (по 90,5%), раздражительность/эмоциональная неустойчивость (66,7%), депрессия (61,9%), а в группе ССЛКН — апатия (90,9%), депрессия, тревожные расстройства и нарушения сна (по 86,4%).

Группы ЛКН в среднем имели минимальные нарушения повседневного функционирования (по шкале BADL), что достоверно отличало их от лиц БКН. Несмотря на это, пациенты с НЛКН и ССЛКН не теряли функциональной автономности.

Концентрация BDNF в плазме крови до начала терапии была снижена в группах ЛКН. При этом только в группе НЛКН это снижение достигало высокодостоверного уровня относительно группы контроля (см. табл. 1).

Следующим этапом анализа было установить возможные патогенетические взаимосвязи концентрации BDNF в плазме крови с клиническими показателями, отражающими тяжесть и специфику НЛКН и ССЛКН. С этой целью был проведен корреляционный анализ (табл. 2).

В группе НЛКН выявлена высокая достоверная прямая корреляционная зависимость между содержанием BDNF в плазме крови и сохранностью отсроченного припоминания не связанных по

смыслу существительных (TIME-тест), а также умеренная — с уровнем общего когнитивного функционирования (MMSE). Снижение уровня BDNF отрицательно сказывается на показателях оптико-пространственного праксиса (нарастание апраксии) и ухудшении повседневного функционирования (увеличение общего балла BADL). В группе ССЛКН достоверные корреляции концентрации BDNF в плазме установлены только для показателей произвольного припоминания и апрактических нарушений. В отличие от группы НЛКН эти связи были менее тесными. Ни в одной из исследуемых групп не получено достоверных корреляций для концентрации BDNF и психопатологических нарушений, а также для возраста пациентов. Таким образом, снижение уровня BDNF оказывает преимущественное влияние на тяжесть амнестического синдрома в группе НЛКН и, как следствие, на общую выраженность когнитивных нарушений и повседневную активность.

20 пациентам (по 10 из каждой группы ЛКН) было проведено повторное клиническое обследование и определение уровня BDNF в плазме крови через 2 мес от начала терапии эсциталопрамом (табл. 3).

Из представленного анализа можно сделать вывод, что в обеих группах ЛКН прием эсциталопрама приводил к повышению концентрации BDNF в плазме. В то же время степень повышения исследуемого нейротрофина не достигала статистической значимости. Прием эсциталопрама приводил также к однонаправленному улучшению ряда клинических показателей пациентов с НЛКН и ССЛКН: достоверному повышению общего уровня когнитивного функционирования (MMSE), достоверному уменьшению частоты и выраженности психопатологических нарушений (преимущественно депрессивного и тревожного спектра по шкале NPI), снижению на уровне тенденции общего балла функциональных нарушений в повседневной жизни (BADL).

Относительно динамики специфических компонентов когнитивного дефицита в группах сравнения удалось выявить ряд существенных различий. В группе НЛКН достоверное улучшение когнитивного функционирования происходило преимущественно в домене памяти, в частности отсроченного припоминания вербальной информации, тогда как в группе ССЛКН преимущественно улучшались показатели, отражающие исполнительную дисфункцию (вербальная скорость, тест рисования часов, кинетический праксис). При этом позитивная динамика указанных показателей не достигала уровня статистической достоверности.

**Обсуждение**

В настоящем исследовании нами продемонстрировано закономерное снижение концентрации BDNF в плазме крови у пациентов старших возрастных групп с основными типами ЛКН (нейродегене-

Т а б л и ц а 2

**Коэффициенты корреляции Спирмена/Пирсона для концентрации BDNF в плазме крови и клинических показателей групп НЛКН и ССЛКН**

Клинический показатель	Группа НЛКН	Группа ССЛКН
Возраст, годы	-0,09	-0,28
MMSE, общий балл	0,49*	0,18
TIME-тест: отсроченное припоминание списка слов, количество слов	0,72*	0,41*
Тест рисования часов, 1-я часть, баллы	0,21	0,21
Вербальная скорость, количество слов	0,32	0,09
Выраженность кинетической апраксии, баллы	-0,16	-0,35*
Выраженность оптико-пространственной апраксии, баллы	-0,34*	-0,33*
NPI, общий балл	-0,22	-0,12
NPI, выраженность депрессии, баллы	-0,17	-0,22
BADL, баллы	-0,58*	-0,25

\*  $p < 0,05$ .

Таблиця 3  
Динамика уровня BDNF в плазме крови и основных клинических показателей в группах ЛКН на фоне терапии эсциталопрамом

Показатель	Группа НЛКН (n = 10)		Группа ССЛКН (n = 10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Уровень BDNF в плазме крови <sup>1</sup> , пг/мл	20660,40 ± 12774,63	26356,00 ± 8309,11	26652,40 ± 12435,72	30066,00 ± 10796,43
MMSE, баллы	26,5 (26—27)	28 (28—29)*	25 (24—26)	27 (26—28)*
Отсроченное припоминание 5 существенных, количество слов (0—5)	2,0 (1—2)	3,5 (3—5)**	2,5 (2—3)	3,0 (1—4)
Вербальная скорость, количество слов за 3 мин	19,5 (15—25)	17,5 (12—24)	13,0 (10—17)	17,0 (10—19)
Тест рисования часов, 1-я часть, баллы (0—19)	9,0 (8—10)	9,0 (8—10)	7,0 (7—8)	7,5 (6—9)
Кинетическая апраксия, баллы (0—3)	0 (0—1)	0 (0—0)	2,0 (1—3)	2,0 (1—2)
Общий балл по NPI (0—14)	11,5 (9—14)	6,5 (6—8)*	16,5 (9—18)	10,5 (7—13)**
Выраженность нарушений ходьбы, общий балл по шкале Тинетти (0—28)	25,0 (24—26)	25,0 (24—26)	15,5 (13—21)	16,0 (15—21)
BADL, баллы (0—60)	1 (1—1)	1 (0—1)	2 (1—2)	2 (1—2)

Достоверность определяли: <sup>1</sup> по данным T-теста, в остальных случаях — по критерию Вилкоксона. Различия относительно показателей до лечения статистически значимы: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ .

ративным и субкортикальным сосудистым) по сравнению с лицами БКН. У больных с НЛКН снижение имело достоверную выраженность, а у пациентов с ССЛКН — на уровне тенденции. Наши данные согласуются с полученными J. G. Lee и соавт. (2009) для амнестического ЛКН [17]. Для больных с ССЛКН ранее такие исследования не проводились. Имеются лишь сведения о снижении BDNF в сыворотке/плазме крови при разных морфологических типах сосудистой деменции [26].

Очевидно, нейродегенеративные процессы в головном мозге уже на ранних этапах поражают нейроны и нейроглию в основных местах синтеза BDNF — гиппокампе, амигдале, неокортексе [23]. Степень этого поражения достаточна для снижения экспрессии BDNF, что проявляется существенным снижением его концентрации в плазме при НЛКН. Вероятно, в отличие от нейродегенераций, микровазкулярный сосудистый процесс при ССЛКН не имеет столь выраженного влияния на сайты синтеза BDNF, а вторичные, вызванные васкулярной причиной, процессы гибели нервной ткани происходят на более продвинутой стадии когнитивных нарушений — манифестной сосудистой деменции.

Полученные в исследовании данные о корреляции снижения концентрации BDNF и выраженности амнестического синдрома указывают на роль исследуемого ростового фактора в патогенезе нарушений памяти при ЛКН, в большей степени — при нейродегенеративном их варианте. В настоящее время известно, что BDNF усиливает открытие

NMDA-рецепторов и повышает экспрессию AMPA-рецепторов постсинаптической мембраны, результатом чего является ее деполяризация и облегчение долговременной потенциации (long-term potentiation, LTP) [14]. LTP — одна из форм синаптической пластичности, представляющая клеточную модель процесса обучения и памяти. Она заключается в усилении синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющемся на протяжении длительного времени после воздействия на синаптический проводящий путь. BDNF играет особую роль в поздней фазе LTP, которая длится как минимум 8 ч после стимуляции [15]. Кроме того, BDNF участвует в ветвлении аксонов и росте дендритов глутаматергических нейронов [22], а также способствует увеличению плотности глутаматергических синапсов в неокортикальных и гиппокампальных структурах [21]. Таким образом, снижение уровня BDNF в сыворотке крови не только является ранним маркером когнитивных нарушений нейродегенеративной этиологии, но и отражает их патогенетические аспекты — снижение обеспечения синаптических процессов памяти.

В исследовании продемонстрировано, что назначение эсциталопрама в дозе 10 мг/сут способствовало увеличению уровня BDNF в плазме крови при НЛКН и ССЛКН. Повышение экспрессии BDNF сопровождалось достоверным улучшением когнитивного функционирования и уменьшением психопатологических нарушений преимущественно депрессивного и тревожного спектра в обеих

групах ЛКН, а также достоверным повышением показателей памяти у пациентов с НЛКН и недостоверным уменьшением исполнительной дисфункции у больных с ССЛКН. Ранее в ряде исследований установили достоверное снижение выраженности депрессивного синдрома у пациентов пожилого возраста, происходившее параллельно с повышением сывороточной концентрации BDNF на фоне приема эсциталопрама [16, 20]. Таким образом, особенностью нашего исследования является установление позитивного влияния эсциталопрама на когнитивное функционирование пациентов с ЛКН, преимущественно в мнестическом домене. Очевидно, что данное воздействие препарата осуществляется посредством повышения экспрессии BDNF в гиппокампальных и неокортикальных структурах головного мозга, которое, в свою очередь, приводит к нормализации глутаматзависимых механизмов синаптической пластичности.

## Выводы

При основных этиологических вариантах ЛКН (НЛКН и ССЛКН) происходит снижение концентрации BDNF в плазме крови, более значимое у пациентов с НЛКН.

У пациентов с ЛКН снижение уровня BDNF в плазме в первую очередь отражает степень нарушения мнестических процессов.

Назначение эсциталопрама пациентам с НЛКН и ССЛКН в суточной дозе 10 мг приводит к повышению экспрессии BDNF, повышению его концентрации в плазме крови и уменьшению выраженности когнитивного дефицита, психопатологических нарушений депрессивного и тревожного спектра.

Снижение концентрации BDNF в плазме крови можно использовать для валидации диагноза НЛКН и ССЛКН, а ее повышение — в качестве надежного маркера эффективности проводимой терапии.

## Література

1. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. — М.: Изд-во МГУ, 1962. — 432 с.
2. Левада О. А. Інтегративна оцінка ранніх етапів розвитку субкортикальної судинної деменції: алгоритм, критерії діагностики та діагностичні тести: Метод. рекомендації, затверджені МОЗ України. — К., 2013. — 44 с.
3. Левада О. А. Особенности дисмнестических нарушений на этапах развития субкортикальной сосудистой деменции по данным ТІМЕ-теста // Мед. психология. — 2013. — Т. 8, № 2 (30). — С. 44—51.
4. Левада О. А., Траилин А. В. Распространенность психопатологических и поведенческих нарушений на этапах развития субкортикальной сосудистой деменции в пожилом и старческом возрасте // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. — 2013. — № 3. — С. 63—69.
5. Albert M., DeKosky S., Dickson D. et al. Criteria for mild cognitive impairment due to AD. — June 11, 2010 [E-resource] // Mild Cognitive Impairment (MCI) due to Alzheimer's Disease Workgroup. — Available at: [http://www.alz.org/research/diagnostic\\_criteria/mci\\_recommendations.pdf](http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/mci_recommendations.pdf).
6. Borkowski J. G., Benton A. L., Spreen O. Word fluency and brain damage // Neuropsychology. — 1967. — Vol. 5. — P. 135—140.
7. Bucks R. S., Ashworth D. L., Wilcock G. K., Siegfried K. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale // Age Ageing. — 1996. — Vol. 25, N 2. — P. 113—120.
8. Cummings J. L., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia // Neurology. — 1994. — Vol. 44. — P. 2308—2314.
9. Ding D., Zhao Q., Guo Q. et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: A cross-sectional analysis of the Shanghai Aging Study // Alzheimers Dement. — 2014. — pii: S1552—5260 (13)02913—0.
10. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. — 1975. — Vol. 12. — P. 189—198.
11. Forlenza O. V., Diniz B. S., Stella F. et al. Mild cognitive impairment. Part 1. — P. clinical characteristics and predictors of dementia // Rev. Bras. Psiquiatr. — 2013. — Vol. 35, N 2. — P. 178—185.
12. Frisoni G. B., Galluzzi S., Bresciani L. et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome // J. Neurol. — 2002. — Vol. 249, N 10. — P. 1423—1432.
13. Ishii H., Meguro K., Yamaguchi S. et al. Prevalence and cognitive performances of vascular cognitive impairment no dementia in Japan: the Osaka-Tajiri Project // Eur. J. Neurol. — 2007. — Vol. 14, N 6. — P. 609—616.
14. Jovanovic J. N., Czernik A. J., Fienberg A. A. et al. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release // Nat. Neurosci. — 2000. — Vol. 3, N 4. — P. 323—329.
15. Korte M., Kang H., Bonhoeffer T. et al. A role for BDNF in the late phase of hippocampal long-term potentiation // Neuropharmacol. — 1998. — Vol. 37, N 4—5. — P. 553—559.
16. Ladea M., Bran M. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in depressed women treated with open-label escitalopram // Psychiatr. Danub. — 2013. — Vol. 25, N 2. — P. 128—132.
17. Lee J. G., Shin B. S., You Y. S. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly Korean with dementia // Psychiatry Investig. — 2009. — Vol. 6, N 4. — P. 299—305.
18. Libon D. J., Swenson R. A., Barnoski E. J., Sands L. P. Clock drawing as an assessment tool for dementia // Arc. Clin. Neuropsychol. — 1993. — Vol. 8. — P. 405—415.
19. Li X., Ma C., Zhang J. et al. Prevalence of and potential risk factors for mild cognitive impairment in community-dwelling residents of Beijing // J. Am. Geriatr. Soc. — 2013. — Vol. 61, N 12. — P. 2111—2119.
20. Martinez A., Alcantara S., Borrell V. et al. TrkB and TrkC signaling are required for maturation and synaptogenesis of hippocampal connections // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18, N 18. — P. 7336—7350.
21. Martocchia A., Curto M., Scaccianoce S. et al. Effects of escitalopram on serum BDNF levels in elderly patients with depression: a preliminary report [E-resource] // Aging Clin. Exp. Res. 2014. — Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435333>.
22. McAllister A. K., Katz L. C., Lo D. C. Neurotrophins and synaptic plasticity // Ann. Rev. Neurosci. — 1999. — Vol. 22. — P. 295—318.
23. Schindowski K., Belarbi K., Buee L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport // Genes Brain Behav. — 2008. — Vol. 7, N 1. — P. 43—56.
24. Schoenberg M. R., Scott J. G. The Little Black Book of Neuropsychology. — Springer Science+Business Media, LLC. — 2011. — 988 p.
25. Tinetti M. E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients // J. Am. Geriatr. Soc. — 1986. — Vol. 34. — P. 119—126.
26. Ventriglia M., Zanardini R., Bonomini C. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases // Biomed. Res. Int. 2013. — P. 901082. doi:10.1155/2013/901082.

О. А. ЛЕВАДА<sup>1</sup>, Н. В. ЧЕРЕДНІЧЕНКО<sup>2</sup><sup>1</sup> ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»<sup>2</sup> КУ «Центральна лікарня Комунарського району», Запоріжжя

## Рівень мозкового нейротрофічного фактора BDNF у плазмі крові як маркер основних типів легких когнітивних порушень та ефективності терапії

**Мета** — вивчити концентрацію мозкового нейротрофічного фактора BDNF у плазмі крові пацієнтів з основними етіологічними типами легких когнітивних порушень (ЛКП) — нейродегенеративними (НЛКП) та субкортикальними судинними (ССЛКП), а також його динаміку на тлі застосування есциталопраму.

**Матеріали і методи.** В дослідження було залучено 21 хворого з НЛКП згідно з Mild Cognitive Impairment (MCI) due to Alzheimer's Disease Workgroup criteria (2010), 22 пацієнтів із ССЛКП за критеріями G. B. Frisoni та співавт. (2002) та 16 осіб без когнітивних порушень. Пацієнти груп порівняння не відрізнялися за віком і належали до осіб похилого та старечого віку. Рівень BDNF у плазмі крові визначали методом ELISA усім пацієнтам, залученим у дослідження, на початку дослідження, а також 10 пацієнтам з НЛКП та 10 хворим із ССЛКП через 2 міс від початку терапії есциталопрамом у добовій дозі 10 мг. Клінічний протокол передбачав нейропсихологічне тестування (луріївські тести, MMSE та інші валідні підходи), психопатологічне дослідження (The Neuropsychiatric Inventory), неврологічний огляд, вивчення порушень активності у повсякденному житті (The Bristol Activities of Daily Living Scale).

**Результати.** Показано, що рівень BDNF у плазмі знижувався у групах НЛКП ( $19950,67 \pm 9678,80$  пг/мл) та ССЛКП ( $25939,55 \pm 10410,46$  пг/мл) відносно контролю ( $31581,50 \pm 8092,29$  пг/мл). Зниження рівня BDNF найбільше корелювало зі ступенем вираження порушень пам'яті ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ) та погіршенням загального бала MMSE ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ) в групі НЛКП. Застосування есциталопраму сприяло підвищенню рівня BDNF у плазмі як у групі НЛКП ( $26356,00 \pm 8309,11$  пг/мл), так і в групі ССЛКП ( $30066,00 \pm 10796,43$  пг/мл), що супроводжувалося достовірним поліпшенням показників MMSE та зменшенням ступеня вираження психопатологічних порушень за Neuropsychiatric Inventory.

**Висновки.** Зниження концентрації BDNF у плазмі крові можна застосовувати для валідації діагнозу НЛКП та ССЛКП, а її підвищення — як маркер ефективності терапії, що проводиться.

**Ключові слова:** мозковий нейротрофічний фактор BDNF, нейродегенеративне легке когнітивне порушення, субкортикальне судинне легке когнітивне порушення, есциталопрам.

О. А. LEVADA<sup>1</sup>, N. V. CHEREDNICHENKO<sup>2</sup><sup>1</sup> SI «Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Health Ministry of Ukraine»<sup>2</sup> Central Hospital of Kommunarisky District, Zaporizhzhia

## Blood plasma level of brain-derived neurotrophic factor as a marker of the main types of mild cognitive impairments and therapy effectiveness

**Objective** — to evaluate the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) blood plasma levels in patients with main etiological types of mild cognitive impairments (neurodegenerative, NMCI and subcortical vascular, SVMCI) before and after escitalopram treatment.

**Methods and subjects.** We enrolled 21 patients with NMCI, according to the Mild Cognitive Impairment (MCI) due to Alzheimer's Disease Workgroup criteria (2010), 22 patients with SVMCI, according to G. B. Frisoni et al. (2002) criteria and  $n = 16$  persons without cognitive impairments (WCI). Comparison groups were comparable in age and belonged to elderly and senile persons. BDNF blood plasma levels were evaluated through ELISA method in all enrolled persons at baseline and in 10 NMCI patients and SVMCI patients after 2 months of escitalopram therapy (10 mg a day). Clinical protocol included neuropsychological testing (Luria's tests, MMSE and other valid approaches), psychopathological study (The Neuropsychiatric Inventory), neurological examination, disturbances in daily life activities study (The Bristol Activities of Daily Living Scale).

**Results.** It is shown that plasma BDNF levels decreased in groups of NMCI ( $19950.67 \pm 9678.80$  pg/ml) and SVMCI ( $25939.55 \pm 10410.46$  pg/ml) versus control ( $31581.50 \pm 8092.29$  pg/ml). Reduction of BDNF level had the highest correlation with severity of memory impairments ( $r = 0.72$ ,  $p < 0.05$ ) and the MMSE total score worsening ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.05$ ) in NMCI group. Escitalopram treatment led to increased levels of plasma BDNF in NMCI ( $26356.00 \pm 8309.11$  pg/ml) and SVMCI ( $30066.00 \pm 10796.43$  pg/ml) groups. The increase in BDNF levels was significantly related to the improvement in MMSE and The Neuropsychiatric Inventory scores of the patients.

**Conclusions.** The reduce in BDNF blood plasma concentration can be used for validation of NMCI and SVMCI diagnosis and its increase as a reliable marker of the therapy effectiveness.

**Key words:** brain-derived neurotrophic factor, neurodegenerative mild cognitive impairment, subcortical vascular mild cognitive impairment, escitalopram. □