

<https://doi.org/10.17116/kurort2019960214>

## Динамика показателей когнитивной сферы и нейротрофических факторов в процессе бальнеотерапии при дисциркуляторной энцефалопатии

Е.В. ВЛАДИМИРСКИЙ<sup>1</sup>, Ю.В. КАРАКУЛОВА<sup>1</sup>, С.В. ЦЕПИЛОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; <sup>2</sup>ЗАО «Курорт «Ключи», Пермский край, Россия

**Обоснование.** Природные лечебные факторы занимают важное место в реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП), способствуя развитию компенсаторно-приспособительных процессов. Однако в литературе не представлено данных о влиянии бальнеотерапии на содержание нейротрофических факторов. **Цель исследования** — оценить эффективность бальнеогрязелечения на курорте «Ключи» в комплексной терапии пациентов с ДЭП на основании изучения динамики нейропсихологического статуса и количественного содержания мозгового (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и цилиарного (ciliary neurotrophic factor, CNTF) нейротрофических факторов в периферической крови. **Материал и методы.** Обследованы 72 человека с I—II стадией ДЭП (9 мужчин и 63 женщины, средний возраст 62,6±2,1 года), прошедшие 14-дневный курс санаторно-курортного лечения на курорте «Ключи» Пермского края. Всем пациентам проводили психометрическое тестирование и определение сывороточных нейротрофических факторов: BDNF, CNTF. Больные по методу предпринятого лечения были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов, которые получали базовый курс в виде чередования сульфидных грязей и сероводородных ванн, массажа шейно-воротниковой зоны №7 ежедневно и лечебной гимнастики; во 2-ю группу — 32 пациента, которые получали базовый курс с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн; в 3-ю группу — 11 пациентов с ДЭП, которые находились на курорте «Ключи» без бальнеогрязелечения. **Результаты.** У обследованных пациентов выявлены когнитивные и эмоциональные нарушения различной степени и снижение количественного содержания BDNF в сыворотке крови. После проведения курса бальнеотерапии у пациентов 1-й группы повысился уровень BDNF в периферической крови с 3,68±2,15 до 5,02±2,88 нг/мл ( $p=0,000$ ); у пациентов 2-й группы уменьшился уровень ситуативной и личностной тревожности по тесту Спилбергера—Ханина, произошли улучшения в когнитивной сфере, уровень BDNF в периферической крови повысился с 4,00±2,03 до 5,39±2,44 нг/мл ( $p=0,02$ ); у пациентов 3-й группы статистически значимых изменений исследуемых показателей выявлено не было. **Заключение.** Санаторно-курортное лечение с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн оказывает наиболее благоприятное воздействие на нейрорепаративные и нейропротективные функции у пациентов с ДЭП, увеличивая количественное содержание нейротрофических факторов в крови.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные расстройства, нейротрофический фактор головного мозга, бальнеотерапия.

## Dynamics of the cognitive sphere indicators and neurotrophic factors in the course of balneotherapy of dyscirculatory encephalopathy

E.V. VLADIMIRSKIY<sup>1</sup>, YU.V. KARAKULOVA<sup>1</sup>, S.V. TSEPILOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; <sup>2</sup>ZAO «Klyuchi Health Resort», Perm Krai, Russia

**Background.** The natural factors of therapeutic significance play an important role in the rehabilitation of the patients suffering from chronic disorders of cerebral circulation since they are known to promote the development of the compensatory and adaptive processes. However, there is virtually no information in the relevant literature publications about the influence of balneotherapy on the dynamics of the cognitive sphere indicators and neurotrophic factors. **Aims.** The objective of the present study was to evaluate the effectiveness of balneotherapy as a component of the combined treatment of the patients presenting with dyscirculatory encephalopathy based on the investigations into dynamics of the neuropsychological status and the quantitative content of the neurotrophic factors in the peripheral blood, with special reference to the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and ciliary neurotrophic factor (CNTF), in the patients receiving the balneotherapeutic treatment based at they at the «Klyuchi» health resort. **Material and methods.** A total of 72 patients presenting with the 1st and 2nd stages of chronic cerebral ischemia were examined (including 9 men and 63 women at the mean age of 62.2±2.1 years). They were given the health resort —based treatment during 14 days while staying at the «Klyuchi» resort located in the Perm region. The examination of all the patients included the psychometric testing and the determination of blood serum neurotrophic factors (BDNF and CNTF). The patients were allocated to three groups depending on the character of the prescribed treatment. The first group consisted of 29 subjects, who were given the conventional therapy (the alternation of hydrogen sulphide muds and baths number 7, daily massage of the neck-collar region in the combination with exercise therapy). The second group was comprised of 32 persons who received the standard course of chloride-sodium bromine baths number 7. The third group was composed of 11 persons suffering from chronic cerebral ischemia who

received no balneo- or peloid therapy whatever. **Results.** The study has revealed the different stages of cognitive and emotional disorders combined with the initially reduced level of BDNF in the blood serum of the examined patients. The level of BDNF in the peripheral blood of the patients comprising the first group increased from  $3.68 \pm 2.15$  to  $5.02 \pm 2.88$  ng/ml after the course of balneotherapy. These values were significantly higher than before the treatment ( $p=0.000$ ). In the patients of the second group, the level of situational and personal anxiety estimated with the use of the Spielberger—Khanin test decreased in association with the improvement in the cognitive sphere after they received the standard course of balneotherapy including the usual chloride-sodium bromine baths. Simultaneously, the level of BDNF in the peripheral blood of these patients increased from  $4.00 \pm 2.3$  to  $5.39 \pm 2.44$  ng/ml ( $p=0.02$ ). The patients of the third group, who were given no treatment whatever displayed no statistically significant changes of the studied parameters. **Conclusions.** The health resort-based treatment including the course of chloride-sodium bromine baths has a direct beneficial influence on the neuroreparative and neuroprotective functions in the patients presenting with chronic cerebral ischemia owing to the increase in the level of neurotrophic factors in the blood.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia, encephalopathy, cognitive disorders, brain-derived neurotrophic factor, balneotherapy.

## Обоснование

Под дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) принято понимать хроническую прогрессирующую форму цереброваскулярной патологии, характеризующуюся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляющуюся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [1, 2]. Реальные показатели распространенности и заболеваемости ДЭП остаются неизвестными. По данным зарубежных авторов, умеренные и выраженные когнитивные нарушения цереброваскулярной природы, которые могут служить эквивалентом ДЭП, выявляются у 16,5% лиц старше 60 лет [1, 3, 4]. По данным аутопсии те или иные сосудистые изменения, чаще всего микроваскулярной природы, обнаруживаются примерно у 1/3 пожилых лиц, что может соответствовать реальной распространенности ДЭП в этой возрастной группе [1, 5]. Патогенетические основы развития острых и хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения возникают в результате несоответствия между потребностью мозга в кислороде и количеством энергетических субстратов, доставляемых кровью, с одной стороны, и резким снижением церебральной перфузии, сочетающейся с недостаточными компенсаторными возможностями коллатерального кровообращения, — с другой. Во многом развитие цереброваскулярной недостаточности определяется формированием микро- и макроангиопатий, приводящих к метаболическим и гемодинамическим нарушениям. Диффузное поражение мелких артерий больных хроническими формами недостаточности мозгового кровообращения сопровождается широким спектром изменений в головном мозге [6, 7]. Ведущее значение в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга имеет недостаточность трофического обеспечения [8—10]. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии служит синтез трофических факторов и рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины, ишемия мозга может длительно не приводить к инфарктным изменениям. В случае же формирования ишемического повреждения высокий уровень трофических факторов

обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, вызвавшего его. Мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) оказывает уникальное действие на центральную нервную систему (ЦНС), стимулируя в нейронах репаративные процессы, повышая синаптическую пластичность и устойчивость клеток ЦНС к повреждающим агентам [11]. В связи с низкой проникающей способностью BDNF через гематоэнцефалический барьер вполне рациональным является изучение факторов, стимулирующих его синтез в головном мозге [12]. По мнению многих исследователей [13—15], цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor, CNTF) играет важную роль в патогенезе различных заболеваний, в частности болезней Альцгеймера, Паркинсона и хореи Гентингтона. На экспериментальных моделях продемонстрированы успешные попытки использования CNTF в качестве нейропротективной терапии.

Оправдан поиск эффективных и безопасных методов лечения ДЭП. Этиотропная терапия зависит от факторов риска, вызывающих заболевание. Патогенетическими средствами лечения ДЭП являются вазоактивные препараты, ноотропы, на коррекцию когнитивных нарушений направлены холинергические препараты. Природные лечебные факторы также занимают важное место в реабилитации пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения, что связано с их направленностью на повышение адаптационных возможностей организма, дифференцированным воздействием на различные звенья патогенеза заболевания, а также эффективностью [6, 16]. Санаторно-курортное лечение оказывает не только непосредственный лечебный, но и вторичный профилактический эффект, способствует развитию компенсаторно-приспособительных и вегетативно-трофических процессов, улучшению двигательной функции больных [6, 16, 17]. Однако в доступной литературе не представлено данных о влиянии бальнеогрязелечения на когнитивные функции и содержание нейротрофических факторов пациентов с ДЭП.

Цель исследования — оценить эффективность бальнеогрязелечения на курорте «Ключи» в ком-

плексной терапии пациентов с ДЭП на основании изучения динамики нейропсихологического статуса и количественного содержания BDNF, CNTF в периферической крови.

## Методы

### Дизайн исследования

Исследование было открытым, рандомизированным, наблюдательным, одноцентровым, проспективным, выборочным, контролируемым. Дизайн включал проведение клинико-неврологического исследования, психометрического тестирования и определение нейротрофинов у пациентов с ДЭП в 2 этапа: при поступлении на лечение (в 1—2-й день) и после курса бальнеогрязетерапии (на 13—14-й день).

### Критерии соответствия

Критериями включения в основную группу наблюдения пациентов с ДЭП были следующие: наличие факторов риска развития сосудистых церебральных нарушений (артериальная гипертензия I—II степени и/или атеросклероз брахиоцефальных артерий), субъективные признаки когнитивных нарушений в виде жалоб на снижение памяти, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Артериальная гипертензия была верифицирована в ходе планового суточного мониторирования артериального давления с помощью носимого кардиорегистратора Кардиотехника-04-АД-3(М) (производитель ЗАО «Инкарт», Россия). Для верификации атеросклероза брахиоцефальных артерий всем пациентам проводили ультразвуковое дуплексное сканирование с помощью ультразвукового сканера Logiq 7 с использованием линейных датчиков 7,5 и 2,5 МГц (производитель «General Electric Healthcare», Китай по лицензии США).

Критериями исключения являлись: соматические заболевания в стадии декомпенсации, мозговые инсульты в анамнезе, злокачественные новообразования (в том числе в анамнезе), аутоиммунные и эндокринные заболевания, инфаркт миокарда в течение последних 6 мес, инфекционная патология в острой фазе.

В контрольную группу вошли 20 относительно здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту пациентам основной группы, не имеющих цереброваскулярной патологии на момент исследования и жалоб на снижение памяти.

### Условия проведения

Набор пациентов в исследование осуществляли из лиц, находившихся на санаторно-курортном лечении на курорте «Ключи», расположенном в Суксунском районе Пермского края. Все пациенты групп наблюдения, будучи обследованы на курорте, полу-

чали базисную терапию, компенсирующую факторы риска, в частности принимали антиагрегантную терапию, и большинство обследованных ( $n=58$ ) — антигипертензивные препараты, что позволило нам провести бальнеогрязелечение.

### Продолжительность исследования

Набор пациентов в исследование проводили с 2014 по 2017 г.

### Описание медицинского вмешательства

Комплекс обследования включал клинико-неврологическое исследование, психометрическое тестирование и анализ периферической крови на количественное содержание нейротрофических факторов. Для определения содержания нейротрофинов производили забор 5 мл венозной крови натощак утром стандартным доступом.

### Основной исход исследования

Конечными точками исследования были показатели когнитивных функций и содержание нейротрофических факторов в крови при поступлении, а также их изменение на фоне проведенного лечения.

### Дополнительные исходы исследования

Дополнительно была исследована динамика изменений аффективных шкал.

### Анализ в подгруппах

Дизайн исследования включал проведение комплексного обследования 72 пациентов (основная группа) с ДЭП в 2 этапа. На первом этапе проводили сравнительный анализ основной группы наблюдения пациентов с ДЭП и группы из 20 относительно здоровых лиц без признаков сосудистого поражения головного мозга (группа контроля) до лечения для оценки результатов входного первичного тестирования. Рандомизацию пациентов в группы наблюдения проводили случайным методом. Сформированные группы являлись исходно сопоставимыми по всем клинико-неврологическим признакам. На втором этапе проводили сравнительный анализ групп в динамике до и после терапии, оценивали эффективность применяемых методов санаторно-курортного лечения.

Участники основной группы наблюдения по методу предпринятого лечения были разделены еще на три группы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов, которые получали бальнеотерапию с использованием общих сероводородных ванн (7 процедур) с концентрацией  $\text{H}_2\text{S}$  60—120 мг/л, температурой 36 °С, продолжительностью 8—10 мин, грязевые аппликации №7, массаж №8, лечебную гимнастику (ЛГ) ежедневно. Во 2-ю группу были включены 32 пациента, которые получали бальнеотерапию с использованием общих хлоридных натриевых бромных ванн (7 процедур), минерализацией

6—12 г/л, температурой 36 °С, продолжительностью 8—10 мин, аппликации иловой сульфидной грязи (7 процедур), массаж №8, ЛГ ежедневно. В 3-ю группу вошли 11 пациентов с ДЭП, которые находились на курорте «Ключи» без бальнеолечения. Группы статистически не различались по возрастно-половому составу, выраженности когнитивной патологии.

### Методы регистрации исходов

Пациентам проведено психометрическое тестирование с использованием шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D) [18], теста реактивной и личностной тревожности Спилбергера—Ханина [19], краткой шкалы изучения когнитивного статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) [20], Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) [21], батареи лобной дисфункции (Frontal assessment battery, FAB) [22]. Для определения BDNF, CNTF использовали «сэндвич»-метод иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Clone Cloude Corp» (США).

### Этическая экспертиза

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол диссертационного исследования был одобрен комитетом по этике Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №24 от 27.09.14).

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили на IBM PC с помощью интегрированного пакета для статистического анализа Statistica v.6. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха. Проведенная оценка исходных данных по виду распределения не позволила использовать параметрические методы исследования, так как не все сравниваемые группы имели нормальное распределение данных. Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовали критерий Манна—Уитни, для сравнения показателей до и после лечения — критерий Вилкоксона. При исследовании корреляционной зависимости использовали коэффициент Спирмена (R). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Объектом исследования послужили 72 человека с ДЭП (основная группа), находившихся на санаторно-курортном лечении на курорте «Ключи», распо-

ложенном в Суксунском районе Пермского края, и 20 относительно здоровых лиц (контрольная группа), сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, не имеющих ДЭП.

При первом визите пациенты предъявляли жалобы на снижение памяти (100%), настроения (74%), шум в голове (22%), головные боли (54%), нарушения координации движений (38%). При объективном обследовании выявлены нарушение конвергенции (12%), симптомы орального автоматизма (68%), легкая пирамидная недостаточность (28%), нарушение координации движений (28%), амиостатический синдром (18%). Среднее значение по шкале NIHSS до лечения в группе пациентов с ДЭП составило 3 (1,25; 4,75) балла, степень инвалидизации по шкале Бартел — 95,25 (93,25; 97,0) балла (в группе контроля 98 (97,25; 99,0) баллов;  $p=0,045$ ). Анализ состояния эмоционально-личностной сферы больных ДЭП по шкале CES-D продемонстрировал субклиническую депрессию, средний показатель составил 18 (14; 22) баллов, что соответствует легкой степени (субдепрессия) и достоверно ( $p<0,05$ ) превышает аналогичный показатель в группе контроля 16 (9; 21) баллов. Показатели ситуативной и личностной тревожности по тесту Спилбергера—Ханина составили 45 (36; 53,75) и 46 (40; 52) баллов соответственно, что свидетельствует о высоком уровне и статистически ( $p<0,05$ ) превышает значения группы контроля — 34 (30; 39) и 41,75 (36; 44) балла соответственно. Тестирование когнитивных функций по шкале MMSE выявило снижение балльной оценки до 26 (24; 27), это соответствует преддементным когнитивным нарушениям, что достоверно ( $p<0,01$ ) меньше, чем у лиц группы контроля — 28,5 (28; 29) балла. По шкале MoCA также были выявлены когнитивные нарушения, показатель составил 23 (22; 24) балла, что также достоверно ниже ( $p<0,05$ ), чем в группе контроля — 28 (27; 29) баллов. По FAB в группе пациентов с ДЭП было выявлено снижение среднего показателя до 15 (14; 15) баллов, у здоровых лиц — 17 (16; 18) ( $p=0,03$ ). При ранжировании результатов шкалы MMSE у 58 пациентов основной группы имели место додементные когнитивные нарушения, у 13 человек выявлена деменция легкой степени выраженности, у 2 — умеренной степени. Количественное содержание BDNF у пациентов с ДЭП составило 3,75 (2; 5) нг/мл, что значительно ( $p<0,05$ ) ниже, чем в контрольной группе — 7,25 (2,25; 10) нг/мл. Концентрация CNTF в сыворотке крови была 450 (375; 625) пг/мл, что статистически не отличалось от показателей в контрольной группе — 500 (350; 875) пг/мл. При распределении по группам статистических различий по показателям до лечения получено не было.

### Основные результаты исследования

После проведения курса бальнеотерапии у пациентов 1-й группы когнитивные функции по FAB, состо-

яние тревоги и депрессии по шкалам статистически значимо не изменились. Однако достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшились показатели когнитивной сферы по MMSE — с 25,0 (24,0; 27,0) до 28,0 (27,0; 29,0) балла и по MoCA — с 23,0 (22,0; 24,0) до 26,5 (24,0; 28,0) балла, повысился уровень BDNF в периферической крови с 3,5 (2,25; 5,25) до 4,5 (2,25; 6,25) нг/мл. Анализ уровня CNTF в периферической крови у пациентов до и после лечения ( $p = 0,1$ ) не выявил статистически значимых изменений.

У пациентов 2-й группы достигнута наибольшая результативность. У них заметно уменьшился уровень ситуативной и личностной тревожности по тесту Спилберга—Ханина: с 45,0 (38,0; 54,0) до 41,0 (35,0; 47,0) ( $p = 0,01$ ) и с 47,0 (44,0; 51,0) до 45,0 (41,0; 50,0) балла ( $p = 0,01$ ) соответственно. Произошли улучшения в когнитивной сфере, показатель по шкале MMSE вырос с 26,0 (24,0; 27,0) до 28,0 (26,0; 29,0) баллов ( $p = 0,02$ ). Уровень BDNF в периферической крови повысился с 4,00 (2,5; 5,25) до 5,25 (2,75; 7,0) нг/мл ( $p = 0,02$ ), достоверно снизился уровень CNTF ( $p = 0,04$ ).

У пациентов 3-й группы статистически значимых изменений исследуемых показателей выявлено не было.

#### Дополнительные результаты исследования

После санаторно-курортного лечения у пациентов, принимавших бальнеотерапию с использованием сероводородных и хлоридных натриевых бромных ванн, грязевых аппликаций, произошло уменьшение всех субъективных жалоб. Улучшение памяти отметили 80% пациентов 1-й группы и 74% больных 2-й группы, что существенно выше по сравнению с обследуемыми 3-й группы (22%;  $p < 0,001$ ), не принимавших бальнеогрязелечение курортными факторами.

#### Нежелательные явления

Нежелательных явлений при проведении курсов лечения на курорте «Ключи» в группах наблюдения зафиксировано не было.

#### Обсуждение

##### Резюме основного результата исследования

Показано, что 14-дневный курс бальнеогрязелечения с использованием как сероводородных, так и хлоридных натриевых бромных ванн курорта «Ключи» улучшает когнитивные функции пациентов и увеличивает количественное содержание BDNF в периферической крови. Наряду с этим в работе продемонстрировано, что применение хлоридных натриевых бромных ванн оказывает наиболее существенное влияние на уровень тревожности и снижает уровень CNTF у пациентов с ДЭП.

##### Обсуждение основного результата исследования

Сравнительный анализ терапевтической эффективности методик лечения ДЭП показал высо-

кую эффективность укороченных 14-дневных курсов бальнеогрязелечения с использованием как сероводородных, так и хлоридных натриевых бромных ванн в комплексе с иловыми сульфидными грязями, ЛГ и массажем. Применение сероводородных и хлоридных натриевых бромных ванн оказывает непосредственное воздействие на нейрорепаративные и нейропротективные функции у пациентов с ДЭП, улучшает их субъективное состояние и когнитивные функции, увеличивая количественное содержание BDNF в крови. Однако наиболее существенные результаты у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью нами отмечены при применении комплексного санаторно-курортного лечения с хлоридными натриевыми бромными ваннами, которое оказывает дополнительное влияние на уровень тревожности, когнитивные функции и уровень CNTF, снижение которого свидетельствует о замедлении нейродегенеративных процессов.

#### Ограничения исследования

Полученные результаты эффективного применения сероводородных и хлоридных натриевых бромных ванн у пациентов с I—II стадией ДЭП для улучшения когнитивных функций и процессов нейротрофогенеза можно интерполировать на санаторно-курортные организации, имеющие данные природные лечебные факторы. В то же время исследование проведено при использовании лечебных факторов курорта «Ключи», уникальность которых продемонстрирована в предыдущих исследованиях.

#### Заключение

Развитие хронической цереброваскулярной недостаточности у пациентов с ДЭП сопровождается широким спектром изменений в головном мозге. Ведущее значение в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга имеют недостаточность трофического обеспечения и участие в репаративных процессах нейротрофических факторов. В доступной литературе нами не найдено данных о влиянии бальнеогрязелечения на когнитивные функции и содержание нейротрофических факторов пациентов с ДЭП, что и обусловило проведение данного научного исследования. Полученные нами данные можно интерпретировать следующим образом: курс санаторно-курортного лечения с использованием лечебной грязи и минеральных вод (сероводородных и хлоридных натриевых бромных) является системным процессом, ориентированным на активацию неспецифических сил организма и целостное оздоровление, в основе своей базирующимся на положениях адаптационной медицины. Бальнеогрязевая терапия оказывает непосредственное влияние на нейрогенез, усиливая репаративные, нейропротективные процессы и нейропластичность, что проявляется улуч-

шением когнитивного статуса пациента, повышением концентрации BDNF в периферической крови.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Научная работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования: Е.В. Владимирский, Ю.В. Каракулова; сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста: С.В. Цепилов; редактирование: Е.В. Владимирский, Ю.В. Каракулова.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность генеральному директору ЗАО «Курорт «Ключи» Иванову Михаилу Григорьевичу и главному врачу Савельевой Наталье Петровне за помощь на всех этапах проведения исследования.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: Анахронизм или клиническая реальность? *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012;3:40. [Levin OS. Dyscirculatory encephalopathy: Anachronism or clinical reality? *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2012;3:40. (In Russ.)].
2. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. *Дисциркуляторная энцефалопатия*. М. 2000. [Yahno NN, Damulin IV, Zaharov VV. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya*. М. 2000. (In Russ.)].
3. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: Erkinjuntti T., Gauthier S. (eds). *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz. 2002.
4. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002;1(7):426-436.
5. D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, Soares HD, Morgan JL, Curran T. Protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature*. 1995;374(6524):719-723.
6. Разумов А.Н., Елизаров А.Н., Фролков В.К. Метаболическое обеспечение процессов восстановления здоровья с использованием немедикаментозных технологий. *Вестник восстановительной медицины*. 2007;20:2:19-21. [Razumov AN, Elizarov AN, Frolkov VK. Metabolic provision of health recovery processes using non-drug technologies. *Bulletin of restorative medicine*. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2007; (20)2:19-21. (In Russ.)].
7. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2014;13:13-17. [Chukanova EI, Chukanova AS. Separate mechanisms of pathogenesis of cerebrovascular insufficiency. *Farmateka*. 2014;13:13-17. (In Russ.)].
8. Крыжановский Г.Н., Луценко В.К. Значение нейротрофических факторов для патологии нервной системы. *Успехи современной биологии*. 1995;115:1:31-49. [Kryzhanovskij GN, Lucenko VK. The value of neurotrophic factors for the pathology of the nervous system. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 1995;115:1:31-49. (In Russ.)].
9. Прокопенко С.В., Шанина Е.Г., Петрова М.М., Можейко Е.Ю. Нейрорепарация: современные взгляды на проблему. *Фарматека*. 2014;13:20. [Prokopenko SV, Shanina EG, Petrova MM, Mozhejko EYu. Neuroreparation: modern views on the problem. *Farmateka*. 2014;13:20. (In Russ.)].
10. Gwag BJ, Canzoniero LM, Sensi S.L, Demaro JA, Koh JY, Goldberg MP, Jacquin M, Choi DW. Calcium ionophores can induce either apoptosis or necrosis in cultured cortical neurons. *Neuroscience*. 1999;90(4):1339-1348.
11. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Влияние нейротрофической терапии на динамику когнитивных функций при черепно-мозговой травме. *Доктор.Ру*. 2014;94:6:29-32. [Seljanina NV, Karakulova YuV. The effect of neurotrophic therapy on the dynamics of cognitive functions in traumatic brain injury. *Doktor.Ru*. 2014;94:6:29-32. (In Russ.)].
12. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Лепяхин В.К. Рекомбинантный нейротрофический фактор головного мозга: панацея для мозга? *Биопрепараты*. 2014;2:2-26. [Aljautdin RN, Romanov BK, Lepahin VK. Recombinant neurotrophic factor of the brain: panacea for the brain? *Biopreparaty*. 2014;2:2-26. (In Russ.)].
13. Bachoud-Levi AC, Deglon N, Nguyen JP, Bloch J, Bourdet C, Winkel L, Rémy P, Goddard M, Lefaucheur JP, Brugières P, Baudic S, Cesaro P, Peschanski M, Aebischer P. Neuroprotective gene therapy for Huntington's disease using a polymer encapsulated BHK cell line engineered to secrete human CNTF. *Hum Gene Ther*. 2000;11(12):1723-1729.
14. Garcia P, Youssef I, Utvik JK, Florent-Bécharde S, Barthélémy V, Malaplate-Armand C, Kriem B, Stenger C, Koziel V, Olivier JL, Escanye MC, Hanse M, Allouche A, Desbène C, Yen FT, Bjerkvig R, Oster T, Niclou SP, Pillot T. Ciliary neurotrophic factor cell-based delivery prevents synaptic impairment and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2010;30(22):7516-7527. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4182-09.2010>
15. Yang P, Arnold SA, Habas A, Hetman M, Hagg T. Ciliary neurotrophic factor mediates dopamine D2 receptor-induced CNS neurogenesis in adult mice. *J Neurosci*. 2008;28(9):2231-2241. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3574-07.2008>
16. Владимирский Е.В., Каракулова Ю.В., Казакова М.С., Муллаянова Е.А. Эффективность укороченных курсов бальнеотриазелечения дорсопатии на примере курорта «Ключи». *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2013;90:6:23-26. [Vladimirskij EV, Karakulova YuV, Kazakova MS, Mullajanova EA. The effectiveness of shortened balneotherapy courses of dorsopathic therapy as an example of the Klyuchi resort. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2013;90:6:23-26. (In Russ.)].
17. Поважная Е.Л., Бобровницкий И.П. Вклад Российского научного центра медицинской реабилитации и курортологии в развитие курортного дела в России. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2013;90:1:20-25. [Povazhnaja EL, Bobrovnickij IP. The contribution of the Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology to the development of resort business in Russia. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2013;90:1:20-25. (In Russ.)].
18. Адрющенко А.В., Дробижев М.Д., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общемедицинской практики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;5:11-18. [Andruschenko AV, Drobizhev MD, Dobrovolsky AV. Comparative evaluation of CES-D, BDI and HADS scales in the diagnosis of depression of general medical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;5:11-18. (In Russ.)].
19. [http://psylab.info/Шкала\\_тревоги\\_Спилбергега](http://psylab.info/Шкала_тревоги_Спилбергега)
20. [http://nevrologvolgograd.ru/neuropsychologicheskie\\_testyi\\_na\\_snizhenie\\_kognitivnoy\\_funktsii.html](http://nevrologvolgograd.ru/neuropsychologicheskie_testyi_na_snizhenie_kognitivnoy_funktsii.html)
21. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699.
22. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-1626.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

\***Каракулова Юлия Владимировна**, д.м.н., профессор [Yuliya V. Karakulova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 614000, Пермь, ул. Белинского, 31 [address: 31 Belinskogo str., 614000 Perm, Russia]; <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>; eLibrary SPIN: 5066-6556; e-mail: julia.karakulova@mail.ru

**Владимирский Евгений Владимирович**, д.м.н., профессор [Evgeniy V. Vladimirskiy, MD, PhD, Professor]; <https://orcid.org/0000-0003-4199-1931>; eLibrary SPIN: 3753-2396; e-mail: vladimirskie@mail.ru

**Цепилов Сергей Владимирович**, врач-невролог [Sergey V. Tsepilov, neurologist]; <https://orcid.org/0000-0003-1228-9537>; eLibrary SPIN: 7559-7121; e-mail: cepilovsergeyy@rambler.ru

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 18.02.18. Одобрена к публикации: 16.10.18.

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**

Владимирский Е.В., Каракулова Ю.В., Цепилов С.В. Динамика показателей когнитивной сферы и нейротрофических факторов в процессе бальнеотерапии при дисциркуляторной энцефалопатии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019;96(2):4-10. <https://doi.org/10.17116/kurort2019960214>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Vladimirskiy EV, Karakulova YuV, Tsepilov SV. Dynamics of the cognitive sphere indicators and neurotrophic factors in the course of balneotherapy of dyscirculatory encephalopathy. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2019;96(2):4-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort2019960214>