

*I. В. Богданова, В. В. Соколік, Н. П. Волошина, С. В. Федосєєв,
I. К. Волошин-Гапонов, Л. П. Терещенко, Т. В. Богданова*

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ПРОГРАМ МОБІЛІЗАЦІЇ ПРОЦЕСІВ КОМПЕНСАТОРНО-АДАПТИВНОЇ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА ЗА ПОКАЗНИКАМИ НЕЙРОТРОФІЧНИХ ФАКТОРІВ

*I. V. Bogdanova, V. V. Sokolik, N. P. Voloshyna, S. V. Fedosieiev,
I. K. Voloshyn-Gaponov, L. P. Tereshchenko, T. V. Bogdanova*

THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION PROGRAMS FOR THE MOBILIZATION OF COMPENSATORY-ADAPTIVE NEUROPLASTICITY PROCESSES IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE ACCORDING TO INDICATORS OF NEUROTROPHIC FACTORS

Ключові слова: хвороба Паркінсона, парадоксальна кінезія, немедикаментозна реабілітація, нейротрофічні фактори

Key words: Parkinson's disease, paradoxical kinesis, non-drug rehabilitation, neurotrophic factors

Мета дослідження — об'єктивна оцінка ефективності програм немедикаментозної реабілітації при хворобі Паркінсона (ХП) за показниками специфічних нейротрофічних факторів.

У дослідженні брали участь 61 пацієнт з ХП: досліджувана група — 33 хворих, група порівняння — 28 осіб. Пацієнти досліджуваної групи протягом двох місяців щоденно виконували фізичні вправи, на відміну від представників групи порівняння.

Пацієнтам обох груп проводили дослідження сироваткового рівня нейротрофічних факторів GDNF та CDNF.

У пацієнтів з ХП групи порівняння відбувалася синхронна динаміка показників CDNF і GDNF і характеризувала індивідуальний перебіг захворювання. Натомість, у досліджуваній групі спостерігалась асинхронізація змін рівней цих нейротрофічних факторів у сироватці крові за умов фізичних навантажень.

Резюмуючи отримані дані, треба брати до уваги велику кількість чинників, які можуть впливати на рівень нейротрофічних факторів. Ймовірно, є генетично зумовлена неоднорідність фенотипу хвороби Паркінсона, що виражається також і особливостями синхронної динаміки параметрів CDNF і GDNF. З цього випливає, що оптимальним є початкова оцінка цих параметрів у пацієнтів із ХП для виявлення таких, для яких рухова реабілітація зумовить тривалий та стійкий позитивний ефект та забезпечить перебіг захворювання за сприятливим типом.

Різнострамованість та асинхронізація змін нейротрофічних факторів у сироватці крові за умов фізичних навантажень свідчить про «чутливість» системи нейротрофічних факторів до реабілітаційних заходів навіть за короткочасності їх застосування. Оскільки тривалі реабілітаційні програми забезпечують позитивну динаміку в системі нейротрофічних факторів, доцільною є достатня тривалість та регулярність немедикаментозних програм реабілітації.

The purpose of the study: is to objectively evaluate the effectiveness of non-drug rehabilitation programs for patients with Parkinson's disease (PD) based on indicators of specific neurotrophic factors.

Sixty-one patients with PD: study group — 33 patients, comparison group — 28 people. There were 33 patients in the experimental group and 28 in the comparison group. The patients of the experimental group did daily physical exercises for two months, unlike the representatives of the comparison group.

Patients of both groups were examined for the serum level of the neurotrophic factors: glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF)

In patients with PD of the comparison group, the synchronous dynamics of CDNF and GDNF indicators occurred and characterized the individual course of the disease. On the other hand, in the experimental group, asynchrony of changes of these neurotrophic factors in blood serum was observed under conditions of physical exertion.

Summarizing the data obtained, it is necessary to consider many factors that can affect the level of neurotrophic factors. There is probably a genetically determined heterogeneity of the Parkinson's disease phenotype, which is also expressed by the features of the synchronous dynamics of CDNF and GDNF parameters. It follows that the initial assessment of these parameters in patients with PD is optimal to identify those for whom motor rehabilitation will cause a long and stable positive effect and ensure the course of the disease according to a favourable type.

The multidirectional and asynchrony of changes in neurotrophic factors in blood serum under conditions of physical exertion indicates the "sensitivity" of the system of neurotrophic factors to rehabilitation measures, even if they are used for a short time. Since long-term rehabilitation programs provide positive dynamics in the design of neurotrophic factors, a sufficient duration and regularity of non-drug rehabilitation programs are advisable.

Хвороба Паркінсона (ХП) є найпоширенішим хронічним нейродегенеративним процесом, що прогресує, і відрізняється широким поліморфізмом клінічних проявів. На сучасному етапі аналізу даних про ХП формується уявлення про системний характер захворювання із залученням практично всіх рівнів нервової системи і організму загалом в патологічний каскад [1—6].

Захворювання суттєво впливає на якість життя, і не тільки хворих, але і на їхнє соціальне оточення та, відповідно, є значущою економічною проблемою для суспільства.

Хоча сповільненість рухів є типовою особливістю ХП, навіть пацієнти з тяжкими формами інвалідності зберігають здатність виробляти нормальні рухові реакції у контексті невідкладних ситуацій чи ситуацій, спричинених ззовні. Наявні у світовій науковій літературі спостереження показують, що парадоксальні кінезії є винятковою ознакою ХП чи побічним продуктом дисфункції базальних гангліїв, а не загальною властивістю рухової системи [6].

У здорових людей ці паралельні системи реалізації та контролю за рухом також співіснують, але їхня експресія перекривається пірамідною та екстрапірамідною системами краще, ніж у пацієнтів з ХП, у яких є виражений дисбаланс швидких та повільних систем рухового контролю, і це зумовлює парадоксальність низки рухових можливостей.

Багато хто з дослідників розглядають доцільність використання парадоксальних кінезій як стратегію компенсації та інструмент вправ на ранній та середній фазах ХП, оскільки можна ефективно використовувати альтернативні системи, коли первинна рухова система не працює.

Можливість реалізувати парадоксальні кінезії при переживанні негативних подій є дуже цінною для розроблення реабілітаційних програм як додаткових немедикаментозних терапевтичних заходів, які базуються на можливостях нейропластичності та підвищенні адаптації при ХП.

Можливість оптимізації терапії пацієнтів з ХП за допомогою застосування неінвазивних методів стимуляційного впливу й ефекту нейропластичності розглядають багато авторів.

Сучасні уявлення про репаративні процеси в головному мозку людини, що виникають внаслідок ушкодження, свідчать про те, що вони відіграють величезну роль у реабілітації. До недавнього часу вважали, що нервова система структурно та функціонально формується в онтогенезі, чітко детермінована і у разі ушкодження завданням реабілітації є відновлення її функціонування. Але за останніх 10—15 років зміни в нервовій системі стали оцінювати в контексті нейропластичності. Нейропластичність — це властивість людського мозку, яка полягає у можливості змінюватися під дією досвіду, відновлювати втрачені зв'язки після пошкодження

як відповідь на зовнішні впливи. Нейропластичність може проявлятися на різних рівнях, починаючи з клітинних структур мозку, аж до великомасштабних перебудов з перепризначенням ролей в корі головного мозку. Отже, завдання реабілітації полягає не тільки в відновленні функціонування нервової системи після ушкодження, але і в сприянні реалізації механізмів нейропластичності.

Підходом до мобілізації процесів нейропластичності є стратегія «збагачення середовища» (*environmental enrichment*, або ЕЕ-парадигма). Терміном «збагачення середовища» позначають умови мультимодального навчання, які збагачують середовище проживання складними сенсорними подразниками, когнітивними завданнями і моторною активністю.

Відновлення функціональних систем мозку після ушкодження відбувається завдяки підвищенню ефективності синаптичного пулу, активації збережених синапсів та неосинаптогенезу. Отримані докази залучення в процеси нейропластичності нейротрофічних факторів, що відіграють ключову роль в розвитку і збереженні структур як центральної, так і периферичної нервової системи. Вони беруть участь в регуляції зростання, розвитку, диференціювання і виживання клітинних популяцій, у процесах їх адаптації до зовнішніх впливів.

Нейротрофічні фактори — це сімейство пептидних або малих протеїнових біомолекул, які підтримують зростання, виживання та диференціацію нейронів. У зрілій нервовій системі вони індукують синаптичну пластичність та модулюють формування довготривалих спогадів. Нейротрофічні фактори також сприяють початковому зростанню та розвитку нейронів у центральній та периферичній нервових системах. Нині нейротрофічні фактори інтенсивно вивчають, оскільки вони потрібні для спрямованого зростання та регенерації аксонів.

Визначення рівня окремих представників нейротрофічних факторів (GDNF, CDNF) при нігροстріарній патології (хворобі Паркінсона) та її корекції неінвазивними методами стимуляційного впливу є актуальним завданням сьогодення щодо об'єктивізації нейрональної пластичності нервової системи.

Метою дослідження була об'єктивна оцінка ефективності програм немедикаментозної реабілітації при ХП за показниками специфічних нейротрофічних факторів.

У дослідженні брали участь 61 пацієнт з ХП. В досліджуваній групі було 33 хворих, в групі порівняння — 28 осіб. Члени досліджуваної групи протягом двох місяців щоденно виконували фізичні вправи, на відміну від представників групи порівняння.

Пацієнтам обох груп досліджували у динаміці сироваткові рівні нейротрофічних факторів GDNF та CDNF (рис. 1, 2).

Вихідні рівні цих показників вірогідно не відрізнялися між групами.

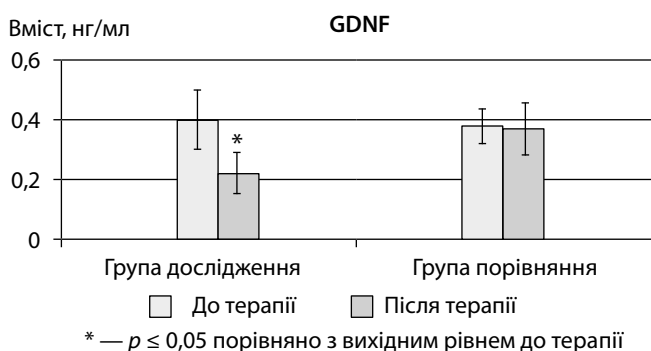


Рис. 1. Вплив немедикаментозної реабілітації на сироватковий рівень нейротрофічного фактору GDNF у пацієнтів з ХП

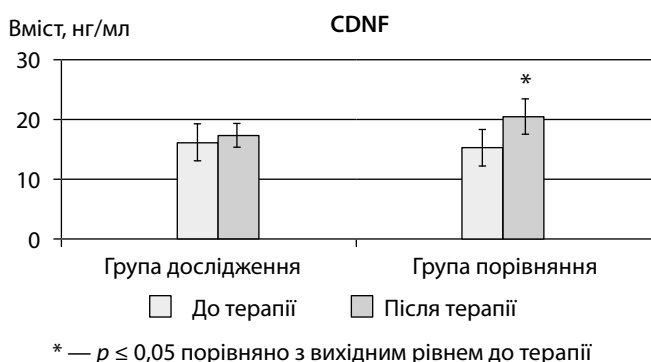


Рис. 2. Вплив немедикаментозної реабілітації на сироватковий рівень нейротрофічного фактору CDNF у пацієнтів з ХП

Немедикаментозна реабілітація зумовила вірогідне зменшення сироваткового рівня GDNF в середньому по досліджуваній групі на 41 %, водночас лише у 14 % пацієнтів з ХП цієї групи концентрація GDNF збільшилася (рис. 3).

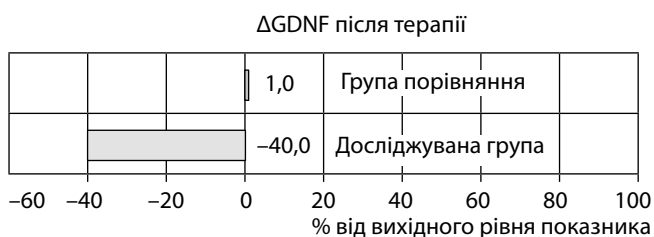


Рис. 3. Динаміка сироваткової концентрації нейротрофічного фактору GDNF у пацієнтів з ХП з або без немедикаментозної реабілітації

У групі порівняння спостерігались різноспрямовані зміни вмісту GDNF у сироватці крові пацієнтів з ХП через 2 місяці без фізичних навантажень: у половини хворих цієї групи сироватковий рівень GDNF підвищився, а у другої половини — знизився. Тому вірогідних змін загалом по групі встановлено не було.

На відміну від GDNF, на рівень CDNF у пацієнтів досліджуваної групи немедикаментозна терапія не вплинула, або її вплив був дещо хаотичним (рис. 4). У третини хворих на ХП концентрація CDNF не зазнала змін, ще у третини вона знизилась, а у 40 % пацієнтів цієї групи вірогідно підвищилась.

Цікаво, що в групі порівняння у третини хворих вміст CDNF знизився, а у решти суттєво підвищився, що зумовило вірогідне підвищення цього показника загалом по групі.

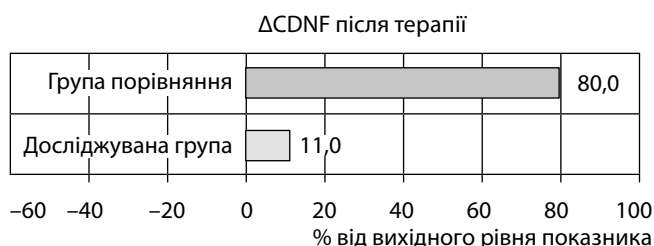


Рис. 4. Динаміка сироваткової концентрації нейротрофічного фактору CDNF у пацієнтів з ХП з або без немедикаментозної реабілітації

Наведені на рисунках 3 і 4 дані пацієнтів обох груп у відносних одиницях (відсотках) від вихідного рівня CDNF і GDNF ілюструють не лише напрямом змін, а і їхній розмах.

Варто зазначити, що у пацієнтів з хворобою Паркінсона групи порівняння динаміка показників CDNF і GDNF відбувалася синхронно та характеризувала індивідуальний перебіг захворювання. Натомість, у досліджуваній групі спостерігалась асинхронізація змін цих нейротрофічних факторів у сироватці крові за умов фізичних навантажень протягом двох місяців.

Хоча і було встановлено, що немає змін периферичних концентрацій нейротрофічних факторів (BDNF, CDNF, GDNF, нейротрофінів 3 і 4) при ХП, є велика доказова база наявного зв'язку між дисфункцією цих регуляторів та патофізіологією цієї хвороби [7].

Раніше як для вікових, так і для молодих пацієнтів з хворобою Паркінсона було виявлено підвищення (на 34 %) сироваткового рівня BDNF за умов двомісячних регулярних фізичних тренувань та зниження концентрації прозапальних цитокінів (TNFα) [8, 9]. Окремі дані підтверджують ефективність фізичної терапії або додаткових фізичних вправ для заміни допамін-терапії у контролі рухових симптомів і немоторних ознак, з поліпшенням якості життя людей на всіх стадіях ХП [10—18]. Фізіологічні ефекти фізичних навантажень можуть впливати на низку подій, пов'язаних з пластичністю мозку пацієнтів з ХП, зокрема і синаптогенез, ангиогенез та нейрогенез [19, 20].

Нещодавно було показано, що введення GDNF є ефективним засобом лікування ХП, клінічні дослідження нині тривають [21]. На експериментальних моделях цієї патології протестовано низку ефективних засобів доставки екзогенного GDNF у головний мозок тварин та тривалість його відновної дії на дофамінову регуляцію [22]. Також продемонстровано, що електрична стимуляція скелетних м'язів людини зумовлює підвищені рівні мРНК нейротрофічних факторів (на прикладі BDNF) без будь-яких змін у її сироваткових рівнях [23—25]. Дослідження *in vitro* показали, що експресія GDNF може регулюватися

підвищеними рівнями перекису водню (H_2O_2), TNF α і посиленням активації NADPH (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату) і його посиленням фосфорилуванням CREB [25].

Результати проведеного дослідження показали, що у пацієнтів з хворобою Паркінсона групи порівняння відбувалася синхронна динаміка показників CDFN і GDNF і характеризувала індивідуальний перебіг захворювання. Натомість, у досліджуваній групі спостерігалась асинхронізація змін цих нейротрофічних факторів у сироватці крові за умов фізичних навантажень протягом двох місяців. Резюмуючи отримані в процесі дослідження дані, треба брати до уваги велику кількість чинників, які можуть впливати на рівень нейротрофічних факторів. Ймовірно є генетично зумовлена неоднорідність фенотипу хвороби Паркінсона, що виражається також і особливостями синхронної динаміки параметрів CDFN і GDNF. З цього випливає, що оптимальним є початкова оцінка цих параметрів у пацієнтів із хворобою Паркінсона для виявлення таких, для яких рухова реабілітація зумовить тривалий та стійкий позитивний ефект та забезпечить перебіг захворювання за сприятливим типом.

Різностямованість та асинхронізація змін нейротрофічних факторів у сироватці крові за умов фізичних навантажень протягом двох місяців свідчить про «чутливість» системи нейротрофічних факторів до реабілітаційних заходів навіть за короткочасності їх застосування. Ймовірно, що на перших етапах реабілітаційних програм відбувається перебудова біохімічної відповіді, можливо з елементами перенапруження у системі. Згідно з літературними даними, тривалі реабілітаційні програми забезпечують позитивну динаміку в системі нейротрофічних факторів, отже доцільною є достатня тривалість та регулярність немедикаментозних програм реабілітації.

Список літератури

1. Карабань І. М. Агоністи дофамінових рецепторів у комплексній патогенетичній терапії хвороби Паркінсона / І. М. Карабань, Н. В. Карасевич // Міжнародний неврологічний журнал. 2017. № 5. С. 52—58. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.5.91.2017.110857>.
2. Слободин Т. Н. Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона / Т. Н. Слободин // НейроNEWS. 2011. № 7 (34). С. 24—27.
3. Богданова І. В. Стан метаболічних і регуляторних процесів у хворих на хворобу Паркінсона в залежності від ступеня тяжкості та схеми лікування // Український вісник психоневрології. 2012. Т. 29, вип. 2 (71). С. 5—8.
4. The Universal Non-Neuronal Nature of Parkinson's Disease: A Theory / Andre X.C.N. Valente, Altynai Adilbayeva, Tursonjan Tokay, Albert Rizvanov // Cent Asian J Glob Health. 2016 Jun. No. 5(1). P. 231. DOI: 10.5195/cajgh.2016.231. eCollection 2016.
5. Волошина Н. П. Постава і патологічні пози у хворих з хворобою Паркінсона (діагностика, клінічна інтерпретація) / Н. П. Волошина, С. В. Федосєєв, І. В. Богданова // I International Scientific and Theoretical Conference "Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives". Vilnius, Republic of Lithuania — 12 March 2021. Vol. 3. P. 74—79.
6. "Paradoxical Kinesis" is not a Hallmark of Parkinson's disease but a general property of the motor system / Bénédicte Ballanger, Stéphane Thobois, Pierre Baraduc [et al.] // Movement Disorders, Wiley. 2006. No. 21 (9). P. 1490—1495. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.20987>.
7. Circulating levels of neurotrophic factors are unchanged in patients with Parkinson's disease / N. Rocha, J. Ferreira, I. Barbosa [et al.] // Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2018. Vol. 76. P. 310—315. DOI: 10.1590/0004-282X20180035.
8. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients / J. A. Zoladz, J. Majerczak, E. Zeligowska [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. 2014. Vol. 65(3). P. 441—448.
9. Neurotrophic factors in Parkinson's disease are regulated by exercise: Evidence-based practice / P. G. Chaves da Silva, D. D. Domingues, L. Alves de Carvalho [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. 2016. Vol. 363. P. 5—15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.017>.
10. Effects of physical-exercise-based rehabilitation programs on the quality of life of patients with Parkinson's disease: a systematic review of randomized controlled trials / F. Cascaes da Silva, R. Iop Rda, P. Domingos dos Santos [et al.] // J Aging Phys Act. 2016. Vol. 24. P. 484—496. DOI: 10.1123/japa.2015-0162.
11. Lauze M. The effects of physical activity in Parkinson's disease: a review / M. Lauze, J. F. Daneault, C. Duval // J Parkinsons Dis. 2016. Vol. 6. P. 685—698. DOI: 10.3233/JPD-160790.
12. Efficacy of community-based physiotherapy networks for patients with Parkinson's disease: a cluster-randomised trial / M. Munneke, M. J. Nijkrake, S. H. Keus [et al.] // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. P. 46—54. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70327-8.
13. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease / G. M. Petzinger, B. E. Fisher, S. McEwen [et al.] // Lancet Neurol. 2013. Vol. 12. P. 716—726. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70123-6.
14. Enhanced Exercise Therapy in Parkinson's disease: A comparative effectiveness trial / A. L. Ridgel, B. L. Walter, C. Tatsuoka [et al.] // J Sci Med Sport. 2016. Vol. 19. P. 12—17. DOI: 10.1016/j.jsams.2015.01.005.
15. Progressive resistance training in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / M. Saltychev, E. Barlund, J. Paltamaa [et al.] // BMJ Open. 2016. Vol. 6. e008756. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008756.
16. Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial / M. Schenckman, D. A. Hall, A. E. Baron [et al.] // Phys Ther. 2012. Vol. 92. P. 1395—1410. DOI: 10.2522/ptj.20110472.
17. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques / C. L. Tomlinson, C. P. Herd, C. E. Clarke [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2014. Cd002815.
18. Ahlskog J. E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease / J. E. Ahlskog // Neurology. 2011. Vol. 77. P. 288—294. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318225ab66.
19. Hirsch M. A. Exercise, neuroplasticity and Parkinson's disease / M. A. Hirsch, B. G. Farley // Eur J Phys Rehabil Med. 2009. No. 45(2). C. 215—229.
20. Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / [M. A. Hirsch, E. E. H. van Wegen, M. A. Newman, P. C. Heyn] // Transl Neurodegener. 2018. Vol. 7. P. 7. DOI: 10.1186/s40035-018-0112-1.
21. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration / Sh. J. Allen, J. J. Watson, D. K. Shoemark [et al.] // Pharmacology & Therapeutics. 2013. Vol. 138(2). P.155—175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.004>.

22. Grondin R. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF): a drug candidate for the treatment of Parkinson's disease / R. Grondin, D. Gash // *J Neurol*. 1998. Vol. 245. P. 35–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/PL00007744>.

23. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase / V. B. Matthews, M. B. Aström, M. H. Chan [et al.] // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. P. 1409–1418. DOI: 10.1007/s00125-009-1364-1.

24. Pratesi A. Skeletal muscle: an endocrine organ / A. Pratesi // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2013. Vol. 10. P. 11–14. DOI: 10.11138/ccmbm/2013.10.1.011.

25. Małczyńska-Sims P. The effect of endurance training on brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in healthy people and Parkinson's disease. A Narrative Review / P. Małczyńska-Sims, M. Chalimoniuk, A. Sułek // *Frontiers in Physiology*. 2020. Vol. 11. P. 1380. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578981>.

References

1. Karaban I. M., Karasevych N. V. Ahonisty dofaminovykh retseptoriv u kompleksnii patohenetichnii terapii khvoroby Parkinsona. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2017. No. 5. S. 52–58. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.5.91.2017.110857>.

2. Slobodin T. N. Sovremenny'e predstavleniya o patogeneze bolezni Parkinsona / T. N. Slobodin // *NejroNEWS*. 2011. No. 7(34). S. 24–27.

3. Bohdanova Y. V. Stan metabolichnykh i rehuliatornykh protsesiv u khvorykh na khvorobu Parkinsona zalezno vid stupenia tiazhkosti ta skhemy likuvannia // *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*. 2012. T. 29, vyp. 2 (71). S. 5–8.

4. Andre X.C.N. Valente, Altnai Adilbayeva, Tursonjan Tokay, Albert Rizvanov. The Universal Non-Neuronal Nature of Parkinson's Disease: A Theory. *Cent Asian J Glob Health*. 2016 Jun. No. 5(1). P. 231. 10.5195/cajgh.2016.231. eCollection 2016.

5. Voloshyna N. P., Fedosiev S. V., Bohdanova I. V. Postava i patolohichni pozy u khvorykh z khvoroboiu Parkinsona (diahnostyka, klinichna interpretatsiia). *I International Scientific and Theoretical Conference "Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives"*. Vilnius, Republic of Lithuania – 12 March 2021. Vol. 3. P. 74–79.

6. Benedicte Ballanger, Stéphane Thobois, Pierre Baraduc, Robert Turner, Emmanuel Broussolle, Michel Desmurget. "Paradoxical Kinesis" is not a Hallmark of Parkinson's disease but a general property of the motor system. *Movement Disorders*, Wiley. 2006. No. 21 (9). P. 1490–1495. <https://doi.org/10.1002/mds.20987>.

7. N. Rocha, J. Ferreira, I. Barbosa, M. Souza, P. Christo, H. Reis, A. Teixeira. Circulating levels of neurotrophic factors are unchanged in patients with Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2018. V. 76. P. 310–315. 10.1590/0004-282X20180035.

8. J. A. Zoladz, J. Majerczak, E. Zeligowska, J. Mencil, A. Jaskolska, J. Marusiak. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014. V. 65(3). P. 441–448.

9. P. G. Chaves da Silva, D. D. Domingues, L. Alves de Carvalho, S. Allodi, C. L. Correa. Neurotrophic factors in Parkinson's disease are regulated by exercise: Evidence-based practice. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016. V. 363. P. 5–15. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.017>.

10. F. Cascaes da Silva, R. Iop Rda, P. Domingos dos Santos, L.M. Aguiar Bezerra de Melo, P. J. Barbosa Gutierrez Filho, R. da Silva. Effects of physical-exercise-based rehabilitation programs on the quality of life of patients with Parkinson's

disease: a systematic review of randomized controlled trials. *J Aging Phys Act*. 2016. V. 24. P. 484–496. 10.1123/japa.2015-0162.

11. M. Lauze, J. F. Daneault, C. Duval. The effects of physical activity in Parkinson's disease: a review. *J Parkinsons Dis*. 2016. V. 6. P. 685–698. 10.3233/JPD-160790.

12. M. Munneke, M. J. Nijkrake, S. H. Keus, G. Kwakkel, H. W. Berendse, R. A. Roos, G. F. Borm, E. M. Adang, S. Overeem, B. R. Bloem. Efficacy of community-based physiotherapy networks for patients with Parkinson's disease: a cluster-randomised trial. *Lancet Neurol*. 2010. V. 9. P. 46–54. 10.1016/S1474-4422(09)70327-8.

13. G. M. Petzinger, B. E. Fisher, S. McEwen, J. A. Beeler, J. P. Walsh, M. W. Jakowec. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2013. V. 12. P. 716–726. 10.1016/S1474-4422(13)70123-6.

14. A. L. Ridgel, B. L. Walter, C. Tatsuoka, E. M. Walter, K. Colton-Zimmermann, E. Welter, M. Sajatovic. Enhanced Exercise Therapy in Parkinson's disease: A comparative effectiveness trial. *J Sci Med Sport*. 2016. V. 19. P. 12–17. 10.1016/j.jsams.2015.01.005.

15. M. Saltychev, E. Barlund, J. Paltamaa, N. Katajapuu, K. Laimi. Progressive resistance training in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016. V. 6. e008756. 10.1136/bmjopen-2015-008756.

16. M. Schenkman, D. A. Hall, A. E. Baron, R. S. Schwartz, P. Mettler, W. M. Kohrt. Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2012. V. 92. P. 1395–1410. 10.2522/ptj.20110472.

17. C. L. Tomlinson, C. P. Herd, C. E. Clarke, C. Meek, S. Patel, R. Stowe, K. H. Deane, L. Shah, C. M. Sackley, K. Wheatley, N. Ives. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. P. Cd002815.

18. Ahlskog J. E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease. *Neurology*. 2011. V. 77. P. 288–294. 10.1212/WNL.0b013e318225ab66.

19. Hirsch M. A., Farley B. G. Exercise, neuroplasticity and Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009. No. 45(2). P. 215–229.

20. M. A. Hirsch, E. E. H. van Wegen, M. A. Newman, P. C. Heyn. Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener*. 2018. V. 7. P. 7. 10.1186/s40035-018-0112-1.

21. Sh. J. Allen, J. J. Watson, D. K. Shoemark, N. U. Barua, N. K. Patel. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013. V. 138(2). P. 155–175. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.004>.

22. Grondin R., Gash D. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF): a drug candidate for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol*. 1998. V. 245. P. 35–42. <https://doi.org/10.1007/PL00007744>.

23. V. B. Matthews, M. B. Aström, M. H. Chan, C. R. Bruce, K. S. Krabbe, O. Prelovsek et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009. V. 52. P. 1409–1418. 10.1007/s00125-009-1364-1.

24. Pratesi A. Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2013. V. 10. P. 11–14. 10.11138/ccmbm/2013.10.1.011

25. Paulina Małczyńska-Sims, Małgorzata Chalimoniuk and Anna Sułek Małczyńska-Sims P. The effect of endurance training on brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in healthy people and Parkinson's disease. A Narrative Review. *Frontiers in Physiology*. 2020. V. 11. P. 1380. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578981>.

Надійшла до редакції 16.05.2022

Відомості про авторів:

БОГДАНОВА Ірина В'ячеславівна, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*

СОКОЛІК Вікторія Василівна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії нейрофізіології, імунології та біохімії*

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: proapril@ukr.net

ФЕДОСЄЄВ Сергій Володимирович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинівич, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу медицини сну*; професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9599>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

ТЕРЕЩЕНКО Людмила Павлівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*

БОГДАНОВА Таїсія Володимирівна, лікар-лаборант відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*

* — Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about the authors:

BOGDANOVA Iryna, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiples sclerosis centre**

SOKOLIK Victoria, PhD of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Neurophysiology, Immunology and Biochemistry**

VOLOSHYNA Natalya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiples sclerosis centre**; e-mail: proapril@ukr.net

FEDOSIEIEV Serhii, MD, PHD, Leading Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiples sclerosis centre**

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine**; Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of V. N. Karazin's Kharkiv National University; Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

TERESHCHENKO Lyudmila, MD, PHD, Leading Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiples sclerosis centre**

BOGDANOVA Taisia, Laboratory physician of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiples sclerosis centre**

** — of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine