

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-01>

Нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы

Ю.В. Зыкова¹,

Л.С. Эверт², доктор медицинских наук,

Т.В. Потупчик³, кандидат медицинских наук

¹ООО Лечебно-диагностическая клиника

«Медицина компьютерных технологий», Красноярск

²Красноярский научный центр Сибирского отделения
Российской академии наук, НИИ медицинских проблем Севера

³Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Приведен обзор литературы об участии нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в патогенезе многих заболеваний центральной нервной системы. Представлены результаты исследований, показывающие корреляционную связь между дефицитом в тканях мозга и крови BDNF и нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона, гипоксия, головные боли и мигрени, нарушения психоэмоционального статуса. Показано, что BDNF может служить маркером прогноза течения заболеваний и оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: неврология, нейротрофический фактор головного мозга, нейродегенеративные заболевания, гипоксия, головные боли, нарушения психоэмоционального статуса.

Для цитирования: Зыкова Ю.В., Эверт Л.С., Потупчик Т.В. Нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы. Врач. 2021; 32 (4): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-01>

В последнее время исследователей все больше привлекает феномен нейропластичности головного мозга. Нейропластичность — адаптивная функция мозга, обеспечивающая возможность изменяться под влиянием приобретенного опыта и восстанавливать утраченные связи после повреждения или в качестве ответа на внешние воздействия. Большая роль в этом процессе отводится нейротрофическим факторам — белкам, ответственным за регуляцию роста, развитие и дифференцировку нейронов. Открытие нейропластических факторов стало следствием исследований Р. Леви-Монтальчини (1951), которая проводила эксперименты над куриными эмбрионами и отметила, что при воздействии экстракта опухоли на перерезанные симпатические нервные волокна происходит их бурный рост. Таким образом, был открыт фактор роста

нервов (NGF) — первый из семейства нейротрофических факторов. Вторым нейротрофином, который был выделен и секвенирован, стал нейротрофический фактор мозга (*brain-derived neurotrophic factor* — BDNF), в дальнейшем список нейротрофических факторов дополнен и другими родственными белками, такими как глиальный (GDNF), цилиарный (CNTF), инсулиноподобный фактор (IGF-1/2), нейротрофины-3 и -4 (NF-3, -4).

Параллельно с изучением самих нейротрофинов исследовались рецепторы, с которыми они взаимодействуют, в 1986 г. установлена их связь с рецептором p75NTR [25], а в 1991 г. — родство нейротрофинов и тропомиозин-чувствительных рецепторных киназ (Trks) [27]. Нейротрофические факторы синтезируются в основном нервной тканью в виде белков-предшественников, но обнаруживаются и в других клетках организма, например, в мышечной, жировой, печеночной тканях, в эндотелиальных клетках и клетках иммунной системы, таких как лимфоциты и моноциты [17].

BDNF играет важную роль в развитии мозга и обеспечении синаптической пластичности. Он регулирует нейромедиацию, нейронную регуляцию и морфологию, а также функциональную синаптическую пластичность нейронов, как периферической, так и центральной нервной системы (ЦНС) [17]. BDNF начинает воздействовать на организм еще в эмбриональном периоде, когда под воздействием нейротрофических факторов происходит пролиферация, рост и дифференцировка нервных клеток. В частности, у эмбриона в клетках зрительного пути обнаружен высокий уровень фосфорилирования рецепторов, чувствительных к BDNF [33].

Существует сложная координация взаимодействия нейротрофинов и их рецепторов, что обуславливает широкий спектр их биологической активности [3]. Результат воздействия зависит от времени контакта нейротрофина и рецептора: резкое повышение уровня BDNF сопровождается удлинением аксонов и набуханием дендритных шипиков, тогда как постепенное повышение приводит к ветвлению дендритов и образованию на них филоподий [31]. BDNF участвует в формировании нейронных сетей, ответственных за пищевое поведение, способствует выживанию окситоцинергических нейронов [39]. Однако главная функция BDNF во взрослом организме — обеспечение пластичности нервной системы путем внесения структурных и функциональных изменений в работу как возбуждающих, так и тормозящих синапсов. BDNF участвует в формировании синаптических связей в мозге, а сбои в этом процессе способствуют расстройствам когнитивной функции [12].

Все больше исследователей рассматривают уровень BDNF в сыворотке крови как потенциальный индикатор изменений ЦНС. Исследования показывают, что BDNF проникает через гематоэнцефалический барьер и существует корреляционная связь между содержи-

ем BDNF в тканях мозга и сыворотке крови [30]. Дефицит BDNF ассоциирован с шизофренией [7], болезнью Альцгеймера (БА) [9, 13], Хантингтона (БХ) [33], Паркинсона (БП) [35], рассеянным склерозом и другими нейродегенеративными заболеваниями [32].

Существует множество свидетельств того, что уровень BDNF снижается при переживании психологического стресса. Исследования на мышах показали, что депрессия может сопровождаться снижением BDNF и угнетением нейрогенеза в гиппокампе [41, 49], а при длительном приеме антидепрессантов происходит восстановление нормальной концентрации BDNF [23]. Снижение BDNF отмечается также при хронической головной боли и изменяется в зависимости от ее продолжительности и интенсивности [4]. Низкий уровень BDNF сопровождается снижением пластичности нейронов и нарушением когнитивных функций. При этом у молодых людей нарушение когнитивных функций коррелирует с повышением уровня BDNF, тогда как в группе представителей старшего возраста снижение когнитивных функций прослеживается на фоне пониженного уровня BDNF, что может объясняться более высокими регенеративными способностями молодого организма [2].

BDNF участвует в патогенезе многих заболеваний ЦНС, прежде всего нейродегенеративных, травматических и ишемических.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

БА — одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, которое поражает гиппокамп и кортикальные нейроны, приводя к когнитивным нарушениям. Следует отметить, что BDNF имеет решающее значение для поддержания взрослых кортикальных нейронов энторинальной коры. Недостаточность BDNF может объяснять дефицит памяти, гибель нейрональных клеток и изменения синаптической пластичности, наблюдаемые при БА, а также может привести к дефициту нейрогенеза у взрослых в гиппокампе [45].

Данные ряда исследований свидетельствуют о снижении уровня циркулирующего BDNF у пациентов с БА и лиц с умеренными когнитивными нарушениями [42], а также у людей на раннем этапе развития БА еще до появления симптомов [47]. Кроме того, снижение уровня BDNF в сыворотке крови человека связано с уменьшением объема гиппокампа и образованием амилоидных бляшек [24]. Значительный объем данных указывает на то, что обеспечение повышенного уровня доставки BDNF в головной мозг может быть перспективным терапевтическим подходом при лечении БА [16, 26, 50]. С этой целью ряд авторов предлагают использовать астроциты, как клетки, способные стимулировать регенерацию поврежденных нейронов или защищать существующие клетки от дегенерации нейронных структур головного мозга и дисфункции ЦНС [6, 10]. Предло-

жены 3 основные стратегии терапии: трансплантация астроцитов, фармакологическая терапия их дисфункции, коррекция на генетическом уровне [22, 38].

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

БП — идиопатическое нейродегенеративное расстройство, которое ежегодно поражает >2 млн человек во всем мире и является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после БА. Оно характеризуется прогрессирующей дегенерацией nigrostriальных дофаминергических нейронов и развитием внутриклеточных белковых агрегатов, что ухудшает как когнитивные, так и двигательные функции (тремор, ригидность и брадикинезия). Многочисленные доклинические и клинические исследования показали изменение уровня BDNF у пациентов с БП, что свидетельствует о его потенциальной роли в патогенезе этого расстройства. BDNF является критическим фактором жизнеспособности и созревания дофаминергических нейронов, потеря которых в черной субстанции *pars compacta* приводит к дофаминергическому дефициту в стриатуме [18]. Пониженная концентрация BDNF в мозговой ткани обнаружена посмертно в черной субстанции пациентов с БП [46].

Активно обсуждается вопрос о лечении пациентов с БП путем повышения уровня BDNF. На модели крыс продемонстрировано, что генная терапия BDNF nigralных дофаминовых нейронов предотвращает дегенерацию стриатума на ранней стадии БП [36]. Медикаментозное лечение затруднено в связи со сложностью транспортировки BDNF в мозг из кровотока вследствие ряда проблем, возникающих при его проникновении через гематоэнцефалический барьер [29]. Интересными являются исследования, предлагающие физическую нагрузку как альтернативное лечение, потенциально оказывающее положительное влияние на концентрацию BDNF [36].

БОЛЕЗНЬ ХАНТИНГТОНА

БХ — это нейродегенеративное расстройство, которое наследуется в аутосомно-доминантном генетическом варианте. БХ вызывается расширенным повтором CAG в гене хантингтина, что приводит к выработке аномального белка. Клинически БХ проявляется характерной хореей, дистонией, нарушением координации, когнитивными и психическими нарушениями.

Роль BDNF в развитии БХ широко исследована. Поскольку стриатум не продуцирует BDNF, а основными его источниками являются кора и таламус, то снижение доставки BDNF приводит к снижению синаптической активности стриатума и, как следствие, к потере синапсов [8]. Трансплантация BDNF-сверхэкспрессирующих нервных стволовых клеток человека в стриатум крысы демонстрировала значительные поведенческие улучшения, гистологически доказана дифференцировка трансплантатов в клетки ГАМКергических нейронов.

Вероятно, что такой метод в будущем может быть эффективной терапевтической стратегией для лечения пациентов с БХ [28].

ГИПОКСИЯ

BDNF обладает антигипоксическими и нейропротективными свойствами и способен активно изменять метаболизм клеток нервной ткани [2]. BDNF повышает устойчивость животных к действию острой гипобарической гипоксии и оказывает влияние на работу дыхательной цепи митохондрий. Антигипоксический эффект BDNF реализуется за счет сохранения активности NADH-зависимого пути окисления субстратов и синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [1].

В процессе восстановления пациентов после инсульта большую роль играет явление нейропластичности, в частности, нейрогенез и восстановление синапсов перинфарктной зоны можно рассматривать как процессы самовосстановления. В недавно опубликованных исследованиях отмечено, что уровень BDNF в течение первых 24 ч после инсульта значительно выше у пациентов в возрасте моложе 65 лет по сравнению с пожилыми людьми, кроме того, дефицит BDNF связан с более тяжелой патофизиологией инсульта [14, 34]. Итальянские ученые предлагают использовать сывороточный BDNF как маркер благоприятного прогноза при восстановлении после перенесенного инфаркта [20].

ГОЛОВНЫЕ БОЛИ И МИГРЕНЬ

BDNF связан с модуляцией боли и центральной сенсibilизацией. Исследования М. Fischer и соавт. (2012) показали роль BDNF в патофизиологии мигрени и кластерной головной боли из-за его взаимодействия с пептидом, связанным с геном кальцитонина. В двухцентровое проспективное исследование были включены 4 диагностические группы: с эпизодической мигренью с аурой и без нее; с эпизодической кластерной головной болью; с частой эпизодической головной болью напряжения; здоровые люди (контрольная группа). У пациентов с мигренью выявлены достоверно более высокие уровни BDNF в сыворотке крови во время приступов мигрени по сравнению с интервалами без головной боли ($p < 0,01$), а также с пациентами с головной болью напряжения ($p < 0,05$) и контрольной группой ($p < 0,001$). У пациентов с кластерной головной болью наблюдались достоверно более высокие концентрации BDNF внутри и вне кластерных приступов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$; $p < 0,05$). BDNF повышается во время приступов мигрени и при кластерной головной боли [19]. Результаты данного исследования коррелируют с работами других авторов [11, 44], что подтверждает участие BDNF в патофизиологии первичных головных болей. Таким образом, показатели уровня BDNF могут помочь в дифференциальной диагностике мигрени и головной боли.

В исследовании Л.С. Эверт и соавт. (2018) показано, что среди подростков с рецидивирующей головной болью меньше число пациентов с нормальным уровнем BDNF и больше – с повышенным уровнем BDNF по сравнению с контрольной группой [5].

Данные последних исследований у детей свидетельствуют о новых потенциальных факторах риска развития атеросклероза, которые могут быть связаны с головными болями. Так, результаты исследований J. Sordyl и соавт. (2019) показали, что дети с головными болями имеют более низкий уровень общего холестерина и более высокий уровень BDNF, чем контрольная группа [43].

НАРУШЕНИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА

В настоящее время активно изучается проблема интернет-зависимости, которая характеризуется чрезмерным использованием интернет-игр и концептуализируется как поведенческая зависимость. Поскольку выдвинуто предположение, что BDNF участвует в развитии и поддержании аддиктивных расстройств, проведено исследование (Geisel O. и соавт., 2013) экспрессии BDNF при интернет-зависимости. Авторами измерялся уровень BDNF в сыворотке крови у подростков мужского пола с интернет-зависимостью и индивидуально подобранных здоровых лиц контрольной группы [21]. В результате данного исследования не выявлено значимых различий в уровне BDNF сыворотки крови пациентов с интернет-зависимостью в сравнении с контролем, что, вероятно, может быть связано с малочисленностью обследованной авторами выборки ($n=20$). Тем не менее поиск метаболических маркеров и факторов риска формирования интернет-зависимости, безусловно, актуален и диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

При всех видах аддикции у подростков велика вероятность нарушений психоэмоционального статуса и развития большого числа пограничных психических расстройств. В свою очередь, данные расстройства сопряжены с изменениями уровня BDNF, что подтверждают многочисленные исследования.

В исследовании Л.С. Эверт и соавт. (2018) показано, что подростки с нарушением психоэмоционального статуса отличаются более низким содержанием BDNF в плазме крови по сравнению с контрольной группой, также в исследовании выявлена тенденция к снижению концентрации BDNF по мере нарастания степени выраженности дистресса, депрессии, тревоги, соматизации и астении [5].

R.F. Palma-Álvarez и соавт. (2017) доказали, что уровень BDNF связан с несколькими психическими заболеваниями и аддиктивными расстройствами. Его уровни в плазме и сыворотке крови могут отражать концентрацию BDNF в ЦНС и, косвенно, процессы в ЦНС. По мнению авторов, периферический BDNF

может быть биомаркером в клинической практике данных заболеваний и расстройств [37].

М.Р. Zaman Eton и соавт. (2020) считают, что низкие уровни BDNF в сыворотке крови могут быть вовлечены в патофизиологию депрессивных расстройств, а снижение уровня BDNF в сыворотке крови можно использовать в качестве маркера ранней оценки риска развития депрессии [48].

Известно, что уровень BDNF понижен у пациентов с психическими расстройствами, что требует его своевременной коррекции. F.C. De Almeida Claudino и соавт. (2020) провели исследование о влиянии индивидуальной психотерапии на уровень BDNF у пациентов с психическими расстройствами (n=293). У пациентов с депрессией при сочетании психотерапии с медикаментозным лечением наблюдалось повышение уровня BDNF. Также отмечалось повышение уровня BDNF на фоне психотерапии у пациентов с булимией, пограничными состояниями и депривацией сна. Таким образом, BDNF может быть дополнительным инструментом и для оценки эффективности психотерапии [15].

Согласно нейротрофической теории депрессии, развитие последней связано со снижением уровня BDNF, а терапия антидепрессантами уменьшает выраженность депрессивного поведения и повышает содержание BDNF. Таким образом, BDNF может выступать в роли биологического маркера симптомов тревоги у лиц с депрессивными расстройствами, получающих терапию антидепрессантами. Этот показатель может служить маркером клинического ответа на лечение депрессивных расстройств [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия наука накопила огромное количество знаний о роли BDNF как важном факторе, необходимом для развития нервной системы, а также как о нейромодуляторе, обеспечивающем синаптическую пластичность во взрослом организме. BDNF вовлечен в патогенетические механизмы неврологических и психических заболеваний. Дисфункция нейропластичности обуславливает развитие нейродеструктивных заболеваний и психических расстройств. При инсульте и психических расстройствах наблюдается увеличение нейрогенеза, а при нейродегенеративных заболеваниях — замедление этого процесса. Понимание роли нейротрофических факторов в формировании неврологических и психических заболеваний может помочь усовершенствовать их диагностику и обеспечить создание нового класса лекарственных средств.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Астраханова Т.А., Уразов М.Д., Усенко А.В. и др. BDNF-опосредованная регуляция функционального состояния митохондрий клеток головного мозга в условиях гипоксии. *Современные технологии в медицине*. 2018; 10 (3): 88–94 [Astrakhanova T.A., Urazov M.D., Usenko A.V. et al. BDNF-mediated regulation of the brain mitochondria functional state in hypoxia. *Modern technologies in medicine*. 2018; 10 (3): 88–94 (in Russ.)]. DOI: 10.17691/stm2018.10.3.10
2. Белоусова Н.П., Громова О.А., Пепеляев Е.Г. и др. Взаимосвязь когнитивных нарушений и уровня BDNF у лиц молодого возраста. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 16 (4): 39–43 [Belousova N.P., Gromova O.A., Pepelyaev E.G. et al. The relationship between cognitive impairment and the level of BDNF in young people. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16 (4): 39–43 (in Russ.)].
3. Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А. Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний. *Вестник Московского Университета. Серия 16: Биология*. 2016; 4: 72–82 [Rudnitskaya E.A., Kolosova N.G., Stefanova N.A. Brain neurotrophic supplementation in ontogenesis and during development of neurodegenerative diseases. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2016; 4: 72–82 (in Russ.)].
4. Тянь К.В., Калинин П.П., Ракитова А.В. Тревожно-депрессивная симптоматика и уровень нейротрофического фактора головного мозга у пациентов с головной болью напряжения. *Пермский медицинский журнал*. 2017; 34 (6): 34–9 [Tyan K.V., Kalinsky P.P., Rakitova A.V. Anxious-depressive symptomatology and brain-derived neurotrophic factor level in patients with tension headache. *Perm Med J*. 2017; 34 (6): 34–9 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj34634-39
5. Эвэрт Л.С., Потупчик Т.В., Реушева С.В. и др. Уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF у подростков с дисплазией соединительной ткани и различными психосоматическими синдромами. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 5: 61 [Evert L.S., Potupchik T.V., Reusheva S.V. et al. The level of brain neurotrophic factor BDNF in adolescents with connective tissue dysplasia and various psychosomatic syndromes. *Modern problems of science and education*. 2018; 5: 61 (in Russ.)]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28072>
6. Anderson M.A., Burda J.E., Ren Y. et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. *Nature*. 2016; 532 (7598): 195–200. DOI: 10.1038/nature17623
7. Badrlou E., Ghafouri-Fard S., Omrani M.D. et al. Expression of BDNF-Associated lncRNAs in Treatment-Resistant Schizophrenia Patients. *Mol Neurosci*. 2021; 5. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s12031-020-01772-9
8. Bawari S., Sandro T., Archana A. et al. Targeting BDNF signaling by natural products: novel synaptic repair therapeutics for neurodegeneration and behavior disorders. *Pharmacol Res*. 2019; 148: 104458. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104458.
9. Beeri M.S., Sonnen J. Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2016; 86 (8): 702–3. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002389
10. Blanco-Suárez E., Caldwell A.L., Allen N.J. Role of astrocyte-synapse interactions in CNS disorders. *J Physiol*. 2017; 595 (6): 1903–16. DOI: 10.1113/JP270988
11. Blandini F., Rinaldi L., Tassorelli C. et al. Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches. *Cephalgia*. 2006; 26 (2): 136–42. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.01006.x
12. Boschen K.E., Klintsova A.Y. Neurotrophins in the brain: interaction with alcohol exposure during development. *Vitamins and hormones*. 2017; 104: 197–242. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.008
13. Budni J., Bellettini-Santos T., Mina F. et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis*. 2015; 6 (5): 331–41. DOI: 10.14336/AD.2015.0825
14. Chan A., Yan J., Csurhes P. et al. Circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF) and frequency of BDNF positive T cells in peripheral blood in human ischemic stroke: effect on outcome. *J Neuroimmunol*. 2015; 286: 42–7. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.013
15. De Almeida Claudino F.C., Gonçalves L., Felipe Barreto Schuch F.B. et al. The Effects of Individual Psychotherapy in BDNF Levels of Patients With Mental Disorders: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 445. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00445
16. Devi L., Ohno M. TrkB reduction exacerbates Alzheimer's disease-like signaling aberrations and memory deficits without affecting beta-amyloidosis in 5XFAD mice. *Transl Psychiatry*. 2015; 5 (5): e562. DOI: 10.1038/tp.2015.55

17. Eyileten C., Kaplon-Cieslicka A., Mirowska-Guzel D. et al. Antidiabetic effect of brain-derived neurotrophic factor and its association with inflammation in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 1–14. DOI: 10.1155/2017/2823671
18. Ferreira R.N., de Miranda A.S., Rocha N.P. et al. Neurotrophic factors in Parkinson's disease: what have we learned from pre-clinical and clinical studies? *Curr Med Chem.* 2018; 25: 3682–702. DOI: 10.2174/0929867325666180313101536
19. Fischer M., Wille G., Klien S. et al. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain.* 2012; 13 (6): 469–75. DOI: 10.1007/s10194-012-0454-5
20. Gandolfi M., Smania N., Vella A. et al. Assessed and Emerging Biomarkers in Stroke and Training-Mediated Stroke Recovery: State of the Art. *Neural Plast.* 2017; 2017: 1389475. DOI: 10.1155/2017/1389475
21. Geisel O., Banas R., Schneider M. et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with internet use disorder. *Psychiatry Res.* 2013; 209 (3): 525–8. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.12.020
22. Gorshkov K., Aguisanda F., Thorne N. et al. Astrocytes as targets for drug discovery. *Drug Discov Today.* 2018; 23 (3): 673–80. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.01.011
23. Hing B., Sathyapuri L., Potash J.B. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018; 177 (2): 143–67. DOI: 10.1002/ajmg.b.32616
24. Hwang K.S., Lazaris A.S., Eastman J.A. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Plasma BDNF levels associate with Pittsburgh compound B binding in the brain. *Alzheimers Dement.* 2015; 1: 187–93. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.01.005
25. Johnson D., Lanahan A., Buck C.R. et al. Expression and structure of the human NGF receptor. *Cell.* 1986; 47 (4): 545–54. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90619-7
26. Kaminari A., Giannakas N., Tzinia A. et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) rescues insulin-mediated impairment in the 5XFAD model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 683. DOI: 10.1038/s41598-017-00794-5
27. Kaplan D.R., Hempstead B.L., Martin-Zanca D. et al. The trk oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science.* 1991; 252 (5005): 554–8. DOI: 10.1126/science.1850549
28. Kim H.S., Jeon I., Noh J.E. et al. Intracerebral Transplantation of BDNF-overexpressing Human Neural Stem Cells (HB1.F3.BDNF) Promotes Migration, Differentiation and Functional Recovery in a Rodent Model of Huntington's Disease. *Exp Neurol.* 2020; 29 (2): 130–7. DOI: 10.5607/en20011
29. Kopec B.M., Zhao L., Rosa-Molinari E. et al. Non-invasive Brain Delivery and Efficacy of BDNF in APP/PS1 Transgenic Mice as a Model of Alzheimer's Disease. *Med Res Arch.* 2020; 8 (2): 2043. DOI: 10.18103/mra.v8i2.2043
30. Lesniak A., Poznański P., Religa P. et al. Loss of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Resulting From Congenital- Or Mild Traumatic Brain Injury-Induced Blood-Brain Barrier Disruption Correlates With Depressive-Like Behaviour. *Neuroscience.* 2021; 17: S0306-4522(21)00020-8. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.01.013
31. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 220: 223–50. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_9
32. Naegelin Y., Saeuberli K., Schaedelin S. et al. Levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7 (11): 2251–61. DOI: 10.1002/acn3.51215
33. Nguyen K.Q., Rymar V.V., Sadiqot A.F. Impaired TrkB Signaling Underlies Reduced BDNF-Mediated Trophic Support of Striatal Neurons in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease. *Front Cell Neurosci.* 2016; 10: 37. DOI: 10.3389/fncel.2016.00037
34. Miranda M., Morici J.F., Zanon M.B. et al. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 363. DOI: 10.3389/fncel.2019.00363
35. Paillard T., Rolland Y., de Souto Barreto P. Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol.* 2015; 11 (3): 212–9. DOI: 10.3988/jcn.2015.11.3.212
36. Palasz E., Wysocka A., Gasiorowska A. et al. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (3): 1170. DOI: 10.3390/ijms21031170
37. Palma-Álvarez R.F., Ros-Cucurull E., Amaro-Hosey K. et al. Peripheral levels of BDNF and opiate-use disorder: literature review and update. *Rev Neurosci.* 2017; 28 (5): 499–508.
38. Pins B., Cifuentes-Diaz C., Farah A.T. et al. Conditional BDNF Delivery from Astrocytes Rescues Memory Deficits, Spine Density, and Synaptic Properties in the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer Disease. *J Neurosci.* 2019; 39 (13): 2441–58. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2121-18.2019
39. Rios M. Neurotrophins and the regulation of energy balance and body weight. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 220: 283–307. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_11
40. Satomura E., Baba H., Nakano Y. et al. Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. *J Affect Disord.* 2011; 135 (1-3): 332–5. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.041
41. Sheeler C., Rosa J.G., Borgenheimer E. et al. Post-symptomatic Delivery of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Ameliorates Spinocerebellar Ataxia Type 1 (SCA1) Pathogenesis. *Cerebellum.* 2021; Online ahead of print. DOI: 10.1007/s12311-020-01226-3
42. Song J.H., Yu J.T., Tan L. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease: risk, mechanisms, and therapy. *Mol Neurobiol.* 2015; 52: 1477–93. DOI: 10.1007/s12035-014-8958-4
43. Sordyl J., Kopyta I., Sarecka-Hujar B. et al. Lipid levels and selected biomarkers of vascular changes in children with idiopathic headaches – a preliminary report. *Arch Med Sci.* 2019; 15 (1): 120–5. DOI: 10.5114/aoms.2018.73983
44. Tanure M.T., Gomez R.S., Hurtado R.C. et al. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor during migraine attacks: a pilot study. *J Headache Pain.* 2010; 11 (5): 427–30. DOI: 10.1007/s10194-010-0233-0
45. Toda T., Gage F.H. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell Tissue Res.* 2017; 373: 693–709. DOI: 10.1007/s00441-017-2735-4
46. Ventriglia M., Zanardini R., Bonomini C. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 901082. DOI: 10.1155/2013/901082
47. Weinstein G., Preis S.R., Beiser A.S. et al. Clinical and environmental correlates of serum BDNF: a descriptive study with plausible implications for AD research. *Curr Alzheimer Res.* 2017; 14: 722–30. DOI: 10.2174/1567205014666170203094520
48. Zaman Emon M.P., Das R., Nishuty N.L. et al. Reduced serum BDNF levels are associated with the increased risk for developing MDD: a case-control study with or without antidepressant therapy. *Res Notes.* 2021; 13 (1): 83. DOI: 10.1186/s13104-020-04952-3
49. Zhang X., Xue Y., Li J. et al. The involvement of ADAR1 in antidepressant action by regulating BDNF via miR-432. *Behav Brain Res.* 2021; 402: 113087. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.113087
50. Zhang Z., Liu X., Schroeder J.P. et al. 7,8-Dihydroxyflavone prevents synaptic loss and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39 (3): 638–50. DOI: 10.1038/npp.2013.243

BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AS AN INDICATOR OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

Yu. Zykova¹, L. Evert², MD; T. Potupchik³, Candidate of Medical Sciences
¹OOO «Medicine of Computer Technologies» Medical and Diagnostic Clinic, Krasnoyarsk

²Research Institute for Medical Problems of the North, Federal Research Center “Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences

³Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

The paper reviews the literature on the involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the pathogenesis of many diseases of the central nervous system. It presents data of the studies showing a correlation between BDNF deficiency in the brain and blood tissues and neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's, Huntington's, Parkinson's diseases, hypoxia, headaches and migraines, and psychoemotional disorders. It is shown that BDNF can serve as a marker for predicting the course of diseases and evaluating the efficiency of treatment.

Key words: neurology, brain-derived neurotrophic factor, neurodegenerative diseases, hypoxia, headaches, psychoemotional disorders.

For citation: Zykova Yu., Evert L., Potupchik T. Brain-derived neurotrophic factor as an indicator of central nervous system diseases. *Vrach.* 2021; 32 (4): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-01>