

50. Gruden M. A., Davidova T. B., Malisauskas M., Sewell R. D., Voskresenskaya N. I., Wilhelm K., Elistratova E. I., Sherstnev V. V., Morozova-Roche L. A. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: Autoantibodies to A β ₍₂₅₋₃₅₎ oligomers, S100b and neurotransmitters. *Journal of Neuroimmunology*, 2007, vol. 186, no. 1-2, pp. 181–192.
51. Hatton G. I. Glial-neuronal interactions in the mammalian brain. *Advances in Physiology Education*, 2002, vol. 26, no. 1-4, pp. 225–237.
52. Kar S., Slowikowski S. P., Westaway D., Mount H. T. Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: Implications for Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2004, vol. 29, no. 6, pp. 427–441.
53. Kim S. Y., Kim K. M., Hoffman-Kim D., Song H. K., Palmore G. T. Quantitative control of neuron adhesion at a neural interface using a conducting polymer composite with low electrical impedance. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 16–21.
54. Leibinger M., Andreadaki A., Diekmann H., Fischer D. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration. *Cell Death Dis.*, 2013, vol. 4, no. 9, pp. e805.
55. Marchi N., Cavaglia M., Fazio V., Bhudia S., Hallene K., Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clinica Chimica Acta*, 2004, vol. 342, no. 1-2, pp. 1–12.
56. Rosenstein J. M., Krum J. M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system. *Organogenesis*, 2010, vol. 6, no. 2, pp. 107–114.
57. Sävman K., Blennow M., Hagberg H., Tarkowski E., Thoresen M., Whitelaw A. Cytokine response in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Acta Paediatr.*, 2007, vol. 91, no. 12, pp. 1357–1363.
58. Soliman A. M., Al-Gendy R. A., Abdel-Moety H. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: early biochemical indicators. *Australian J. Basic and Applied Sci.*, 2011, vol. 5, no. 5, pp. 82–87.
59. Welch R. D., Ellis M., Lewis L. M., Ayaz S. I., Mika V. H., Millis S., Papa L. Modeling the kinetics of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, and S100b concentrations in patients with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2017, vol. 34, no. 11, pp. 1957–1971.

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика
(медицинские науки)

УДК 616.8-009.85-053.36

DOI 10.17021/2020.15.1.48.57

© Е.И. Каширская, П.В. Логинов, Е.Б. Мавлютова, 2020

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РЕГУЛЯЦИИ И ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Логинов Павел Вадимович, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Мавлютова Елена Борисовна, ассистент кафедры химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Нейротрофические факторы участвуют в регуляции роста, развития, дифференцировки и выживания нервных клеток, а также в процессах их адаптации к экзогенным воздействиям. Фактор роста нервов является доминирующим нейротрофическим фактором, действующим на симпатические и сенсорные нейроны и обеспечивающим трофическую поддержку нейронов базального переднего мозга. Нейротрофический фактор мозга – один из наиболее изученных нейротрофических факторов центральной нервной системы, способен вызвать рост нейронов, аксонов и дендритов, участвует в формировании синапсов. Многие психические и нейродегенеративные расстройства связаны с изменением уровней фактора роста нервов и нейротрофического фактора мозга и с измененной экспрессией их рецепторов. Введение фактора роста нервов частично снижает холинергическую атрофию у пожилых грызунов. Также показано, что как избыточная, так и недостаточная экспрессия нейротрофического фактора мозга отмечается не только у детей с нейродегенеративными и психическими

расстройствами, но и у пожилых людей, страдающих болезнью Альцгеймера. Повышенные уровни нейротрофического фактора мозга, очевидно, выполняют компенсаторную трофическую роль для выживания нейронов в условиях развития нейродегенеративных нарушений.

Ключевые слова: нейротрофины, синапсы, фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга, нейродегенеративные заболевания, холинэргические нейроны, низкомолекулярные миметики, нейрогенез.

NEUROTROPHIC FACTORS IN THE REGULATION AND DIAGNOSTICS OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

Kashirskaya Elena I., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail:agma@astranet.ru.

Loginov Pavel V., Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Chemistry Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail:agma@astranet.ru.

Mavlyutova Elena B., assistant of the Chemistry Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail:agma@astranet.ru.

Neurotrophic factors are involved in the regulation of growth, development, differentiation and survival of nerve cells, as well as in the processes of their adaptation to exogenous effects. A nerve growth factor is the dominant neurotrophic factor that acts on sympathetic and sensory neurons and provides trophic support for the basal forebrain neurons. Brain-derived neurotrophic factor – one of the most studied neurotrophic factors of the central nervous system, can cause the growth of neurons, axons and dendrites, and is also involved in the formation of synapses. Many mental and neurodegenerative disorders are associated with altered levels of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor and altered expression of their receptors. It has also been shown that both excessive and insufficient expression of brain-derived neurotrophic factor is observed not only in children with neurodegenerative and mental disorders but also in elderly people suffering from Alzheimer's disease. Elevated levels of brain-derived neurotrophic factor, obviously, play a compensatory trophic role for the survival of neurons in the development of neurodegenerative disorders.

Key words: neurotrophins, synapses, nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurodegenerative diseases, cholinergic neurons, low molecular weight mimetics, neurogenesis.

Нейротрофические факторы – относительно большая группа пептидов, собранных в одно- и двухцепочечные формы и выполняющих существенную роль в сохранении и развитии структур центральной и периферической нервной системы. Эти полипептиды участвуют в регуляции роста, развития, дифференцировки и выживания нервных клеток, а также в процессах их адаптации к экзогенным воздействиям [2, 19, 34]. В настоящее время подтверждена ключевая роль нейротрофинов в развитии, пролиферации, дифференцировке и выживании клеток сетчатки, особенно при дегенеративных заболеваниях. Исследователи предполагают, что при данной патологии гибели клеток сетчатки способствует депонирование нейротрофинов. Кроме того, развитие возрастной дегенерации желтого пятна, приводящее к слепоте во многих развитых странах мира, также связано с изменениями в балансе нейротрофических факторов в сетчатке [31].

Как известно, нервные стволовые клетки подвергаются апоптотической гибели во время развития нервной системы как у детей, так и у взрослых. Тем не менее мало что известно о биохимической регуляции нейропротекции с помощью нейротрофических факторов в этих клетках.

Общая характеристика нейротрофических факторов NGF и BDNF. К настоящему времени насчитывается не менее 8 групп нейротрофических факторов, хотя некоторые авторы по-разному подходят к вопросу их классификации [27, 33]. В начале 1950-х гг. был открыт фактор роста нервов (nerve growth factor (NGF)), а через 30 лет был обнаружен нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)) [20]. Полученный из мозга нейротрофический фактор (BDNF) был впервые идентифицирован в межпозвонковом диске. NGF построен из двух субъединиц по 13 и 25 кД, однако описаны и более сложные субъединичные ассоциации [1]. В связи с открытием BDNF проявился особый интерес ко всем другим нейротрофическим факторам. Дальнейшие исследования показали, что BDNF способен вызвать рост нейронов, аксонов и дендритов, а также участвовать в формировании синапсов и других процессов нейропластичности не только на ранних этапах онтогенеза, но и в мозге зрелого человека [8, 18], что ранее считалось невозможным.

В настоящее время BDNF – это один из наиболее изученных нейротрофических факторов центральной нервной системы (ЦНС). Вместе с тем BDNF отличается структурной и функциональной сложностью, которая связана с: 1) экспрессией сразу нескольких транскриптов, которые подвержены альтернативному сплайсингу или имеют различные модели полиаденилирования; 2) наличием нескольких промоторов в кодирующей части гена; 3) наличием нескольких изоформ предшественника, но при этом только одной формой зрелой молекулы; 4) существованием двух различных рецепторов (TrkB и p75), которые в результате активации вызывают противоположные эффекты. Совокупность всех этих факторов обуславливает всю сложность избирательного молекулярного механизма, определяющего регуляцию синтеза и функциональной активности BDNF [4, 21]. Сегодня известно, что BDNF участвует в ряде биологических функций, включая регуляцию дифференцировки и выживания сенсорных нейронов, регуляцию ноцицептивной функции и модуляцию гиперчувствительности при воспалении. Кроме того, более поздние исследования показывают, что BDNF может индуцировать образование сосудистых структур [15].

Механизм регуляторного действия нейротрофических факторов. Нейротрофические факторы или нейротрофины представляют собой группу факторов роста, которые были классически описаны в соответствии с их способностью регулировать дифференцировку и поддерживать рост во время развития нервной системы позвоночных. Семейство нейротрофинов состоит из NGF, BDNF, нейротрофина 3 (NT3) и нейротрофина 4 (NT4). Нейропротекторное действие как NGF, так и BDNF опосредовано активацией рецепторов тропомиозиновой киназы A, B и C типов (TrkA, TrkB, TrkC). Для проявления соответствующего биологического эффекта каждый из этих факторов связывается с одним из членов семейства Trk: NGF связывается с TrkA, BDNF и NT4 связываются с TrkB, а NT3 связывается с TrkC [26, 29, 30]. Говоря непосредственно о BDNF еще раз отметим, что этот фактор активирует киназу B, связанную с TrkB, с высокой эффективностью и специфичностью, способствуя выживанию нейронов, дифференцировке и синаптической функции. Корреляции между измененной экспрессией BDNF и механизмами, лежащими в основе многочисленных нейродегенеративных состояний, включая болезнь Альцгеймера и черепно-мозговую травму, позволяют предположить, что агонисты TrkB могут иметь терапевтический потенциал. Таким образом, вызываемая нейротрофическая активность зависела от TrkB и его нижестоящих мишеней, хотя индуцированная агонистами кинетика активации передачи сигналов отличалась от таковой, запускаемой самим фактором BDNF [22].

Несмотря на то, что разные нейротрофины действуют на разные рецепторы в мозге, NGF и BDNF вызывают профункциональные ответы, используя одни и те же сигнальные пути: путь митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase (MAPK)), фосфатидилинозитол-3-киназы протеинкиназы B и путь фосфолипазы C-γ. Связывание с нейротрофическим фактором вызывает димеризацию и аутофосфорилирование рецептора Trk, что приводит к активации сигнальных каскадов через белки-адаптеры Src и Shc, которые рекрутируются на рецептор Trk.

Нейротрофические факторы в диагностике нейродегенеративных расстройств. В периферической нервной системе NGF является доминирующим нейротрофическим фактором, действующим на симпатические и сенсорные нейроны. Тем не менее в ЦНС преобладающим нейротрофином является BDNF, тогда как NGF обеспечивает трофическую поддержку нейронов базального переднего мозга. Исследования на гетерозиготных мышах, экспрессирующих пониженные уровни NGF и BDNF, показывают, что эти два фактора важны для множества функций на протяжении всей взрослой жизни, таких как правильное приобретение памяти, сохранение памяти, долговременное потенцирование и холинергическая иннервация [4, 13].

Учитывая критическую роль, которую играют нейротрофины в регуляции нейрональных функций, неудивительно, что значительное количество психиатрических и нейродегенеративных расстройств связано с изменением уровней NGF и BDNF и с измененной экспрессией их рецепторов. Например, нейродегенеративные фенотипы с признаками болезни Альцгеймера, наблюдаются в модели на мышах, в которой половина уровня NGF нейтрализуется антителами [7]. Фактически мозг пациентов с болезнью Альцгеймера и пожилых крыс демонстрирует снижение уровня NGF в базальных холинергических нейронах (БХН) переднего мозга [11, 32]. Другое нейродегенеративное расстройство, такое как синдром Дауна, демонстрирует сходный дефицит передачи сигналов NGF в той же области мозга [9]. Таким образом, нейротрофины, несомненно, играют важную роль в предотвращении гибели клеток БХН.

Ключевая роль NGF была обнаружена в ранних исследованиях на фимбриях, в которых введение NGF вызывало заметное снижение гибели холинергических нейронов [14]. Кроме того, было обнаружено, что введение NGF частично снижает холинергическую атрофию у пожилых грызунов [24].

Дальнейшие нейродегенеративные нарушения связаны с изменениями уровня BDNF и его рецепторов, наблюдаемых в двух очень важных областях, которые контролируют пространственную память и более высокую когнитивную функцию, – лобной и энторинальной коре. Изменения BDNF в этих нейронах и общая избирательная уязвимость определенных областей к дегенерации наблюдаются не только у пациентов с болезнью Альцгеймера и синдромом Дауна, но и у пожилых людей с нарушениями мозговой деятельности. Уровни белка и мРНК BDNF снижаются в дофаминергических нейронах черной субстанции, наиболее уязвимых при болезни Паркинсона [23]. Показано, что BDNF здесь играет компенсаторную роль выживания, и изменения BDNF, скорее всего, сопровождают заболевание [17, 19].

Хотя до сих пор неясно, почему определенные участки мозга более уязвимы при различных расстройствах по сравнению с другими областями мозга, несомненно, что потеря синапсов и дисфункция нейронов в этих областях приводят к пагубным изменениям общей синаптической передачи. [10, 37]. Возможно, что клеточные и внутриклеточные изменения в нейронах, вызванные изменениями в сигнальных каскадах, могут нарушать способность нейрона функционировать должным образом. Доказанная роль нейротрофических факторов в предотвращении гибели клеток и поддержании клеточной функции побудила ученых исследовать их трансляционные преимущества. На сегодняшний день потенциальное благотворное влияние нейротрофинов NGF и BDNF было изучено в свете нескольких нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и даже ожирение [6, 12, 36].

Связь между уровнем BDNF у новорожденных и развитием ребенка. Поскольку нейротрофинам, в частности BDNF, классически отводится роль регуляторных факторов во время развития нервной системы позвоночных, то особый интерес представляет изучение данных показателей применительно к неонатальной практике. Тем более что в нескольких исследованиях на животных показана взаимосвязь пренатальных факторов риска с уровнем BDNF у новорожденных. Например, у крыс воздействие никотина во время беременности повышало уровни BDNF в полосатом теле, лобной коре и гиппокампе потомства [20]. В исследовании с мышами воздействие сигаретного дыма во время беременности снижало уровни BDNF в полосатых телах у потомства [43]. По сравнению с мышами с нормальной диетой мыши, получавшие диету для индуцирования ожирения у матери, имели потомство с более низкими уровнями BDNF в гиппокампе, что приводило к нарушениям в дендритной артериализации нейронов гиппокампа. Кроме того, у крыс, подвергшихся пренатальному стрессу, было снижено количество BDNF в обонятельных луковицах и гиппокампе через 1–5 дней после рождения [39]. К сожалению, данных о материнском образе жизни и факторах окружающей среды, которые могут потенциально влиять на BDNF новорожденных в человеческой популяции, крайне мало. В литературных источниках встречаются сведения о проведении когортного исследования с донорскими синглтонами, по данным которых курение матери во время беременности связано с более высоким уровнем BDNF в сыворотке крови, взятой из пуповины. В другом исследовании сообщалось, что психические расстройства у детей связаны с более низким уровнем BDNF в их пуповинной крови [16, 40].

Поскольку BDNF вовлечен в ряд психоневрологических расстройств (депрессия [17, 29], расстройство аутистического спектра, эпилепсия и шизофрения), представляет интерес исследование взаимосвязей между уровнем BDNF у новорожденных и особенностями развития их нервной системы в дальнейшем, в течение жизни. Так, P.G. Nelson с соавторами в ретроспективном анализе сухих пятен крови новорожденных изучили и показали избыточную экспрессию BDNF у детей с аутизмом по сравнению с обычно развивающимися детьми [31]. Впоследствии авторы показали несостоятельность сделанных прежде выводов на основе проведенных дополнительных исследований. Другие исследователи также не выявили связи между уровнем BDNF у новорожденных и аутизмом [13]. В исследовании «случай-контроль» с использованием Национального биобанка в Дании сообщалось, что в образцах сыворотки крови новорожденных, у которых позже был выявлен аутизм, уровни BDNF оказались ниже, чем в контрольной группе [1]. Таким образом, однозначные выводы делать рано и говорить о какой-либо коррелятивной связи между уровнем BDNF в крови новорожденного и развитием аутизма пока не представляется возможным.

Исследования в этом направлении показали положительную связь между уровнем BDNF в крови новорожденного и формированием в дальнейшем личностно-социальных навыков у детей [44], а также отсутствие ассоциации с церебральным параличом и вместе с тем положительную связь с синдромом Дауна [31, 35, 41]. Данные результаты представляют особый интерес, поскольку известно, что нарушения в нескольких областях развития предшествуют психопатологии в детстве [36, 38]. Например, ретроспективная оценка детей с аутизмом и проспективное наблюдение за детьми из группы

риска подтверждают, что у детей с аутизмом наблюдались симптомы задержки в моторном развитии, экспрессивной речи и социальном развитии уже в продромальной фазе [24, 42, 43]. Следовательно, теоретически возможно, что уровни BDNF у новорожденных связаны с разнообразными последствиями нарушения нервно-психического развития у маленьких детей вплоть до появления психопатологии, поскольку BDNF играет решающую роль в антенатальных и постнатальных процессах развития головного мозга, включая нейрогенез, миграцию нейронов и образование синапсов.

Нейротрофин-пептидные соединения с нейротрофическими свойствами. В настоящее время существуют веские основания полагать, что увеличение поступления нейротрофинов в дегенеративные нейроны может быть мощным способом восстановления нейрональной функции в нейродегенеративных условиях. Однако доставка нейротрофинов в мозг оказалась нетривиальным вопросом. Общеизвестно, что заболевания ЦНС трудно поддаются лечению из-за наличия гематоэнцефалического барьера, который делает практически невозможным проникновение больших белков и сложных соединений из крови в мозг. Кроме того, корковые и подкорковые контуры головного мозга взаимосвязаны, что приводит к перекрестным помехам между несколькими регионами. Более того, нейротрофины представляют собой относительно большие полярные молекулы, которые не могут легко преодолевать гематоэнцефалический барьер и поэтому должны вводиться непосредственно в ЦНС. В связи с вышеизложенным разработка стратегии лечения представляет собой серьезную проблему, которую необходимо решать особенно тщательным образом.

Многие из проблем, стоящих перед прямой инфузией нейротрофического фактора и методами доставки генов, могут быть преодолены путем введения небольших молекул, которые нацелены на рецептор нейротрофического фактора. Это позволило бы специфически активировать только один тип рецептора, такой как TrkA или TrkB, а не p75, смягчая побочные эффекты. В связи с этим особый интерес представляют исследования пептидных миметиков, обладающих улучшенной биодоступностью [5], и малых молекул-лигандов для рецепторов Trk. Исследование структуры BDNF позволило выявить несколько так называемых зон, способных специфически связываться с рецепторами: петля 1 (аминокислотная последовательность 29-35), петля 2 (последовательность 43-48), петля 3 (последовательность 66-74) и петля 4 (последовательность 92-98) (рис.). Так, к примеру, были синтезированы миметики из петли 4, соответствующие аминокислотной последовательности ⁹⁴Ser-⁹⁵Lys (ГСБ 104, ГСБ 106) и обладающие фармакологической активностью [27].

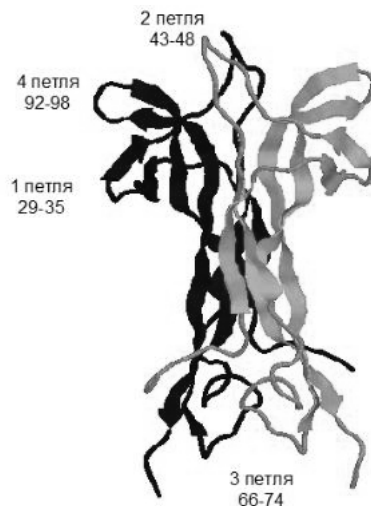


Рис. Пространственная структура нейротрофического фактора BDNF

Терапевтический эффект пептидных миметов BDNF был показан на примере активации TrkB, в модели на животных при исследовании эмбриональных сенсорных нейронов ганглия дорсального корешка [25]. Кроме того, низкомолекулярные миметики BDNF обладают высокой активностью и специфичностью по отношению к TrkB, могут способствовать выживанию нейронов, а также индуцировать дифференцировку и синаптическую функцию в культивируемых нейронах гиппокампа. При введении мышам с болезнью Альцгеймера, Хантингтона и Паркинсона низкомолекулярного пептида BDNF удавалось остановить гибель клеток до такой же степени, что и в случае инфузии самого фактора BDNF [22].

Дальнейшие исследования с использованием низкомолекулярных миметиков BDNF подтвердили их широкое применение как для восстановления функции TrkB, так и для улучшения дыхательной функции у мышей на модели синдрома Ретта [28], а также для облегчения функционального восстановления после инсульта, способствуя увеличению числа нейронов, прилегающих к месту удара [16]. В настоящее время проводится ряд клинических испытаний с использованием миметиков нейротрофического фактора. Результаты этих исследований, особенно касающиеся побочных эффектов и эффективности, расширяют и улучшают терапию на основе нейротрофических факторов для лечения нейродегенеративных расстройств. Со временем представление о единственном способе или средстве для лечения нейродегенеративных расстройств оказалось не вполне состоятельным. Это хорошо видно в случае болезни Альцгеймера. Например, ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата были одобрены для лечения болезни Альцгеймера, но оба препарата лечат симптомы и проявляют лишь умеренную эффективность. К сожалению, использование этих препаратов не позволяет замедлить когнитивные проявления заболевания [15]. Вместе с тем идея комбинированной терапии для лечения различных нейродегенеративных расстройств заслуживает серьезного внимания, учитывая тот факт, что многие попытки монотерапии не принесли успеха.

Воздействие стресса может быть связано с увеличением производства активных форм кислорода. Следовательно, высокий уровень окислительного стресса может в конечном итоге привести к накоплению окислительного повреждения и развитию многочисленных нейродегенеративных заболеваний. Поскольку мозговой нейротрофический фактор BDNF поддерживает нейроны против различных нейродегенеративных состояний, можно полагать, что одним из механизмов протекторного эффекта BDNF является улучшение антиоксидантного статуса в мозговой ткани за счет выработки дополнительных факторов антиоксидантной защиты. В этой связи разработка миметиков нейротрофических факторов позволит значительно сократить развитие многих нейродегенеративных расстройств. В последнее время появляется все больше доказательств того, что изменения в церебральной нейротрофической поддержке, особенно в экспрессии BDNF и его взаимодействии с АФК, могут быть важны при различных расстройствах и нейродегенеративных заболеваниях [3, 19].

Таким образом, нейротрофические факторы NGF, BDNF и другие представители этого семейства оказывают мощную трофическую поддержку нейронам. Их воздействие на вырождающиеся нейроны нельзя сопоставить ни с какими небольшими молекулами или соединениями, идентифицированными к настоящему времени. Терапия на основе нейротрофинов вполне может оказаться эффективным средством борьбы с многочисленными нейродегенеративными заболеваниями. Сложная природа нейродегенеративных заболеваний может потребовать комбинационной терапии, которая будет нацелена на многочисленные пути эффективного лечения.

Список литературы

1. Биохимия мозга / под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова, Н. Д. Ещенко. – СПб. : Изд-во СПбГУ, 1999. – 328 с.
2. Гомазков, О. А. Ростовые и нейротрофические факторы в регуляции трансформации стволовых клеток и нейрогенеза / О. А. Гомазков // Нейрохимия. – 2007. – Т. 24, № 2. – С. 101–112.
3. Николаев, А. А. Свободные радикалы и биоантиоксиданты в репродуктивных процессах (обзор литературы) / А. А. Николаев, П. В. Логинов, Е. Б. Мавлютова, А. А. Белявская // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 21–26.
4. Попова, Н. К. Нейротрофический фактор мозга : влияние на генетически и эпигенетически детерминированные нарушения поведения / Н. К. Попова, М. В. Морозова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 10. – С. 1125–1137.
5. Тодоров, И. Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / И. Н. Тодоров, Г. И. Тодоров. – М. : Наука, 2003. – 479 с.
6. Abdallah, M. W. Neonatal levels of neurotrophic factors and risk of autism spectrum disorders / M. W. Abdallah, E. L. Mortensen, K. Greaves-Lord, N. Larsen, E. C. Bonefeld-Jørgensen, B. Nørgaard-Pedersen, J. Grove // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2012. – Vol. 128, № 1. – P. 61–69.
7. Adessi, C. Converting a peptide into a drug : strategies to improve stability and bioavailability / C. Adessi, C. Soto // *Current Medicinal Chemistry*. – 2002. – Vol. 9, № 9. – P. 963–978.
8. Capsoni, S. Alzheimer-like neurodegeneration in aged antinerve growth factor transgenic mice / S. Capsoni, G. Ugolini, A. Comparini, F. Ruberti, N. Berardi, A. Cattaneo // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 97, № 12. – P. 6826–6831.
9. Cohen-Cory, S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity / S. Cohen-Cory, A. H. Kidane, N. J. Shirkey, S. Marshak // *Developmental Neurobiology*. – 2010. – Vol. 70, № 5. – P. 271–288.

10. Cooper, J. D. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome: reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion / J. D. Cooper, A. Salehi, J. D. Delcroix, C. L. Howe, P. V. Belichenko, J. Chua-Couzens, J. F. Kilbridge, E. J. Carlson, C. J. Epstein, W. C. Mobley // *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. – 2001. – Vol. 98, № 18. – P. 10439–10444.
11. Cooper, J. D. Reduced transport of [125I]nerve growth factor by cholinergic neurons and down-regulated TrkA expression in the medial septum of aged rats / J. D. Cooper, D. Lindholm, M. V. Sofroniew // *Neuroscience*. – 1994. – Vol. 62, № 3. – P. 625–629.
12. Croarkin, P. E. Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder / P. E. Croarkin, A. J. Levinson, Z. J. Daskalakis // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2011. – Vol. 35, № 3. – P. 818–825.
13. Croen, L. A. Brain-derived neurotrophic factor and autism : maternal and infant peripheral blood levels in the Early Markers for Autism (EMA) Study / L. A. Croen, P. Goines, D. Braunschweig, R. Yolken, C. K. Yoshida, J. K. Grether, J. Van de Water // *Autism Research*. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 130–137.
14. Dey, N. D. Genetically engineered mesenchymal stem cells reduce behavioral deficits in the YAC 128 mouse model of Huntington's disease / N. D. Dey, M. C. Bombard, B. P. Roland, S. Davidson, M. Lu, J. Rossignol, M. I. Sandstrom, R. L. Skeel, L. Lescaudron, G. L. Dunbar // *Behavioural Brain Research*. – 2010. – Vol. 214, № 2. – P. 193–200.
15. Dranovsky, A. Hippocampal neurogenesis : regulation by stress and antidepressants / A. Dranovsky, R. Hen // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 59, № 12. – P. 1136–1143.
16. Flock, A. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum / A. Flock, S. K. Weber, N. Ferrari, C. Fietz, C. Graf, R. Fimmers // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – Vol. 63. – P. 191–197.
17. Groves, J. O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? / J. O. Groves // *Molecular Psychiatry*. – 2007. – Vol. 12, № 12. – P. 1079–1088.
18. Gruber, H. E. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the human and the sand rat intervertebral disc / H. E. Gruber, J. A. Ingram, G. Hoelscher, N. Zinchenko, H. J. Norton, E. N. Hanley // *Arthritis Research & Therapy*. – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. R82.
19. Hacıoglu, G. Assessment of oxidative stress parameters of brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice in acute stress model / G. Hacıoglu, A. Senturk, I. Ince, A. Alver // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 388–393.
20. Harrod, S. B. Gestational IV nicotine produces elevated brain-derived neurotrophic factor in the mesocorticolimbic dopamine system of adolescent rat offspring / S. B. Harrod, R. T. Lacy, J. Zhu, B. A. Hughes, M. K. Perna, R. W. Brown // *Synapse*. – 2011. – Vol. 65, № 12. – P. 1382–1392.
21. Homberg, J. R. The serotonin-BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology / J. R. Homberg, R. Molteni, F. Calabrese, M. A. Riva // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2014. – Vol. 43. – P. 35–47.
22. Hoyng, S. A. Nerve surgery and gene therapy : a neurobiological and clinical perspective / S. A. Hoyng, M. R. Tannemaat, F. De Winter, J. Verhaagen, M. J. Malessy // *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. – 2011. – Vol. 36, № 9. – P. 735–746.
23. Hyman, C. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra / C. Hyman, M. Hofer, Y. A. Barde, M. Juhasz, G. D. Yancopoulos, S. P. Squinto, R. M. Lindsay // *Nature*. – 1991. – Vol. 350, № 6315. – P. 230–232.
24. Landa, R. J. Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders : The First 3 Years / R. J. Landa, E. A. Stuart, A. L. Gross, A. Faherty // *Child Development*. – 2013. – Vol. 84, № 1. – P. 429–442.
25. Levi-Montalcini, R. Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system / R. Levi-Montalcini // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1952. – Vol. 55, № 2. – P. 330–344.
26. Martinez-Levy, G. A. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system / G. A. Martinez-Levy, C. S. Cruz-Fuentes // *Yale Journal of Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 87, № 2. – P. 173–186.
27. Massa, S. M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents / S. M. Massa, T. Yang, Y. Xie, J. Shi, M. Bilgen, J. N. Joyce, D. Nehama, J. Rajadas, F. M. Longo // *Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol. 120, № 5. – P. 1774–1785.
28. Mogi, M. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease / M. Mogi, A. Togari, T. Kondo, Y. Mizuno, O. Komure, S. Kuno, H. Ichinose, T. Nagatsu // *Neuroscience Letters*. – 1999. – Vol. 270, № 1. – P. 45–48.
29. Molendijk, M. L. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression : evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484) / M. L. Molendijk, P. Spinhoven, M. Polak, B. A. Bus, B. W. Penninx, B. M. Elzinga // *Molecular Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19, № 7. – P. 791–800.
30. Nathanson, N. M. Regulation of neurokinin receptor signaling and trafficking / N. M. Nathanson // *Neurochemistry International*. – 2012. – Vol. 61, № 6. – P. 874–878.

31. Nelson, P. G. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines : developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome / P. G. Nelson, T. Kuddo, E. Y. Song, J. M. Dambrosia, S. Kohler, G. Satyanarayana, K. B. Nelson // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 73–80.
32. O'Leary, P. D. Design of potent peptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor / P. D. O'Leary, R. A. Hughes // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278, № 28. – P. 25738–25744.
33. Powson, T. Protein modules and signalling network / T. Powson // *Nature*. – 1995. – Vol. 373, № 6515. – P. 573–580.
34. Price, R. D. Advances in small molecules promoting neurotrophic function / R. D. Price, S. A. Milne, J. Sharkey, N. Matsuoka // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2007. – Vol. 115, № 2. – P. 292–306.
35. Schmid, D. A. A TrkB small molecule partial agonist rescues TrkB phosphorylation deficits and improves respiratory function in a mouse model of Rett syndrome / D. A. Schmid, T. Yang, M. Ogier, I. Adams, Y. Mirakhur, Q. Wang, S. M. Massa, F. M. Longo, D. M. Katz // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1803–1810.
36. Szuhany, K. L. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor / K. L. Szuhany, M. Bugatti, M. W. Otto // *Journal of Psychiatric Research*. – 2015. – Vol. 60. – P. 56–64.
37. Tanila, H. The role of BDNF in Alzheimer's disease / H. Tanila // *Neurobiology of Disease*. – 2017. – Vol. 97. – P. 114–118.
38. Telegina, D. V. Molecular mechanisms of cell death in retina during development of age-related macular degeneration / D. V. Telegina, O. S. Kozhevnikova, N. G. Kolosova // *Advances in Gerontology*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 17–24.
39. Van den Hove, D. L. Prenatal stress and neonatal rat brain development / D. L. Van den Hove, H. W. Steinbusch, A. Scheepens, W. D. Van de Berg, L. A. Kooiman, B. J. Boosten // *Neuroscience*. – 2006. – Vol. 137, № 1. – P. 145–155.
40. Venero, J. L. Expression of neurotrophin and trk receptor genes in adult rats with fimbria transections: effect of intraventricular nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor administration / J. L. Venero, B. Knusel, K. D. Beck, F. Hefti // *Neuroscience*. – 1994. – Vol. 59, № 4. – P. 797–815.
41. Voutilainen, M. H. Therapeutic potential of the endoplasmic reticulum located and secreted CDNF/MANF family of neurotrophic factors in Parkinson's disease / M. H. Voutilainen, U. Arumäe, M. Airavaara, M. Saarna // *FEBS Letters*. – 2015. – Vol. 589, № 24. – P. 3739–3748.
42. Weissmiller, A. M. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders / A. M. Weissmiller, C. Wu // *Translational Neurodegeneration*. – 2012. – Vol. 1, № 1. – Published online 2012 Jul 26.
43. Yochum, C. Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior : role of altered catecholamines and BDNF / C. Yochum, S. Doherty-Lyon, C. Hoffman, M. M. Hossain, J. T. Zelikoff, J. R. Richardson // *Experimental Neurology*. – 2014. – Vol. 254. – P. 145–152.
44. Yu, X. The role of cord blood BDNF in infant cognitive impairment induced by low-level prenatal manganese exposure : LW birth cohort, China / X. Yu, L. Chen, C. Wang, X. Yang, Y. Gao, Y. Tian // *Chemosphere*. – 2016. – Vol. 163. – P. 446–451.

References

1. Ashmarin I. P., Stukalov P. V., Eshchenko N. D. *Biokhimiya mozga* [Brain biochemistry]. Saint Petersburg, Saint Petersburg University Publishing House, 1999, 328 p.
2. Gomazkov O. A. Rostovye i neyrotroficheskie faktory v regulatsii transformatsii stvolovykh kletok i neyrogeneza [Growth and neurotrophic factors in the regulation of stem cell transformation and neurogenesis]. *Neyrokhimiya* [Neurochemistry], 2007, vol. 24, no. 2, pp. 101–112.
3. Nikolaev A. A., Loginov P. V., Mavlyutova E. B., Belyavskaya A. A. Svobodnye radikaly i bioantioksidanty v reproduktivnykh protsessakh (obzor literatury) [Free radicals and bioantioxidants in reproductive processes (a review)]. *Problemy reproduksii* [Russian Journal of Human Reproduction], 2018, vol. 24, no. 1, pp. 21–26. doi: 10.17116/repro201824121-26.
4. Popova N. K., Morozova M. V. Neyrotroficheskiy faktor mozga: vliyanie na geneticheski i epigeneticheski determinirovannye narusheniya povedeniya [Neurotrophic factor of the brain: effects on genetically and epigenetically determined behavioral disorders]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. Sechenova* [Russian journal of physiology], 2013, vol. 99, no. 10, pp. 1125–1137.
5. Todorov I. N., Todorov G. I. Stress, starenie i ih biohimicheskaya korektsiya [Stress, aging and their biochemical correction]. Moscow, Nauka Publishing House, 2003, 479 p.
6. Abdallah M. W., Mortensen E. L., Greaves-Lord K., Larsen N., Bonefeld-Jørgensen E. C., Nørgaard-Pedersen B., Grove J. Neonatal levels of neurotrophic factors and risk of autism spectrum disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2012, vol. 128, no. 1, pp. 61–69. doi: 10.1111/acps.12020.
7. Adessi C., Soto C. Converting a peptide into a drug: strategies to improve stability and bioavailability. *Current Medicinal Chemistry*, 2002, vol. 9, no. 9, pp. 963–978. doi: 10.2174/0929867024606731.
8. Capsoni S., Ugolini G., Comparini A., Ruberti F., Berardi N., Cattaneo A. Alzheimer-like neurodegeneration in aged antinerve growth factor transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000, vol. 97, no. 12, pp. 6826–6831. doi: 10.1073/pnas.97.12.6826.

9. Cohen-Cory S., Kidane A. H., Shirkey N. J., Marshak S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Developmental Neurobiology*, 2010, vol. 70, no. 5, pp. 271–288. doi: 10.1002/dneu.20774.
10. Cooper J. D., Salehi A., Delcroix J. D., Howe C. L., Belichenko P. V., Chua-Couzens J., Kilbridge J. F., Carlson E. J., Epstein C. J., Mobley W. C. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome: reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 2001, vol. 98, no. 18, pp. 10439–10444. doi: 10.1073/pnas.181219298.
11. Cooper J. D., Lindholm D., Sofroniew M. V. Reduced transport of [125I]nerve growth factor by cholinergic neurons and down-regulated TrkA expression in the medial septum of aged rats. *Neuroscience*, 1994, vol. 62, no. 3, pp. 625–629. doi: 10.1016/0306-4522(94)90462-6.
12. Croarkin P. E., Levinson A. J., Daskalakis Z. J. Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, vol. 35, no. 3, pp. 818–825.
13. Croen L. A., Goines P., Braunschweig D., Yolken R., Yoshida C. K., Grether J. K., Van de Water J. Brain-derived neurotrophic factor and autism: maternal and infant peripheral blood levels in the Early Markers for Autism (EMA) Study. *Autism Research*, 2008, vol. 1, no. 2, pp. 130–137. doi: 10.1002/aur.14.
14. Dey N. D., Bombard M. C., Roland B. P., Davidson S., Lu M., Rossignol J., Sandstrom M. I., Skeel R. L., Lescaudron L., Dunbar G. L. Genetically engineered mesenchymal stem cells reduce behavioral deficits in the YAC 128 mouse model of Huntington's disease. *Behavioural Brain Research*, 2010, vol. 214, no. 2, pp. 193–200. doi: 10.1016/j.bbr.2010.05.023.
15. Dranovsky A., Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biological Psychiatry*, 2006, vol. 59, no. 12, pp. 1136–1143. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.082.
16. Flock A., Weber S. K., Ferrari N., Fietz C., Graf C., Fimmers R. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, vol. 63, pp. 191–197. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.028.
17. Groves J. O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Molecular Psychiatry*, 2007, vol. 12, no. 12, pp. 1079–1088. doi: 10.1038/sj.mp.4002075.
18. Gruber H. E., Ingram J. A., Hoelscher G., Zinchenko N., Norton H. J., Hanley E. N. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the human and the sand rat intervertebral disc. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, vol. 10, no. 4, pp. R82. doi: 10.1186/ar2456.
19. Han J., Pollak J., Yang T., Siddiqui M. R., Doyle K. P., Taravosh-Lahn K., Cekanaviciute E., Han A., Goodman J. Z., Jones B., Jing D., Massa S. M., Longo F. M., Buckwalter M. S. Delayed administration of a small molecule tropomyosin-related kinase B ligand promotes recovery after hypoxic-ischemic stroke. *Stroke*, 2012, vol. 43, no. 7, pp. 1918–1924. doi: 10.1161/strokeaha.111.641878.
20. Harrod S. B., Lacy R. T., Zhu J., Hughes B. A., Perna M. K., Brown R. W. Gestational IV nicotine produces elevated brain-derived neurotrophic factor in the mesocorticolimbic dopamine system of adolescent rat offspring. *Synapse*, 2011, vol. 65, no. 12, pp. 1382–1392. doi: 10.1002/syn.20975.
21. Homberg J. R., Molteni R., Calabrese F., Riva M. A. The serotonin–BDNF duo: Developmental implications for the vulnerability to psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2014, vol. 43, pp. 35–47. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.012.
22. Hoyng S. A., Tannemaat M. R., De Winter F., Verhaagen J., Malessy M. J. Nerve surgery and gene therapy: a neurobiological and clinical perspective. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 2011, vol. 36, no. 9, pp. 735–746. doi: 10.1177/1753193411420348.
23. Hyman C., Hofer M., Barde Y. A., Juhasz M., Yancopoulos G. D., Squinto S. P., Lindsay R. M. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*, 1991, vol. 350, no. 6315, pp. 230–232. doi: 10.1038/350230a0.
24. Landa R. J., Stuart E. A., Gross A. L., Faherty A. Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: The First 3 Years. *Child Development*, 2013, vol. 84, no. 1, pp. 429–442. doi: 10.1111/j.1467-8624.2012.01870.x.
25. Levi-Montalcini R. Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1952, vol. 55, no. 2, pp. 330–344.
26. Martinez-Levy G. A., Cruz-Fuentes C. S. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 2014, vol. 87, no. 2, pp. 173–186.
27. Massa S. M., Yang T., Xie Y., Shi J., Bilgen M., Joyce J. N., Nehama D., Rajadas J., Longo F. M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, vol. 120, no. 5, pp. 1774–1785. doi: 10.1172/JCI41356.
28. Mogi M., Togari A., Kondo T., Mizuno Y., Komure O., Kuno S., Ichinose H., Nagatsu T. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 1999, vol. 270, no. 1, pp. 45–48. doi: 10.1016/S0304-3940(99)00463-2.
29. Molendijk M. L., Spinhoven P., Polak M., Bus B. A., Penninx B. W., Elzinga B. M. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular Psychiatry*, 2014, vol. 19, no. 7, pp. 791–800. doi: 10.1038/mp.2013.105.

30. Nathanson N. M. Regulation of neurokinin receptor signaling and trafficking. *Neurochemistry International*, 2012, vol. 61, no. 6, pp. 874–878. doi: 10.1016/j.neuint.2012.01.018.
31. Nelson P. G., Kuddo T., Song E. Y., Dambrosia J. M., Kohler S., Satyanarayana G., Nelson K. B. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2006, vol. 24, no. 1, pp. 73–80. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2005.10.003.
32. O'Leary P. D., Hughes R. A. Design of potent peptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, vol. 278, no. 28, pp. 25738–25744. doi: 10.1074/jbc.M303209200.
33. Powson T. Protein modules and signalling network. *Nature*, 1995, vol. 373, no. 6515, pp. 573–580.
34. Price R. D., Milne S. A., Sharkey J., Matsuoka N. Advances in small molecules promoting neurotrophic function. *Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 115, no. 1, pp. 292–306. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.03.005.
35. Schmid D. A., Yang T., Ogier M., Adams I., Mirakhur Y., Wang Q., Massa S. M., Longo F. M., Katz D. M. A TrkB small molecule partial agonist rescues TrkB phosphorylation deficits and improves respiratory function in a mouse model of Rett syndrome. *Journal of Neuroscience*, 2012, vol. 32, no. 5, pp. 1803–1810.
36. Szuhany K. L., Bugatti M., Otto M. W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 2015, vol. 60, pp. 56–64.
37. Tanila H. The role of BDNF in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 2017, vol. 97, pp. 114–118. doi: 10.1016/j.nbd.2016.05.008.
38. Telegina D. V., Kozhevnikova O. S., Kolosova N. G. Molecular mechanisms of cell death in retina during development of age-related macular degeneration. *Advances in Gerontology*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 17–24. doi: 10.1134/s207905701701015.
39. Van den Hove D. L., Steinbusch H. W., Scheepens A., Van de Berg W. D., Kooiman L. A., Boosten B. J. Prenatal stress and neonatal rat brain development. *Neuroscience*, 2006, vol. 137, no. 1, pp. 145–155.
40. Venero J. L., Knusel B., Beck K. D., Hefti F. Expression of neurotrophin and trk receptor genes in adult rats with fimbria transections: effect of intraventricular nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor administration. *Neuroscience*, 1994, vol. 59, no. 4, pp. 797–815. doi: 10.1016/0306-4522(94)90285-2.
41. Voutilainen M. H., Arumäe U., Airavaara M., Saarna M. Therapeutic potential of the endoplasmic reticulum located and secreted CDNF/MANF family of neurotrophic factors in Parkinson's disease. *FEBS Letters*. 2015, vol. 589, no. 24, pp. 3739–3748.
42. Weissmiller A. M., Wu C. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders. *Translational Neurodegeneration*, 2012, vol. 1, no. 1. Published online 2012 Jul 26. doi: 10.1186/2047-9158-1-14.
43. Yochum C., Doherty-Lyon S., Hoffman C., Hossain M. M., Zelikoff J. T., Richardson J. R. Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior: role of altered catecholamines and BDNF. *Experimental Neurology*, 2014, vol. 254, pp. 145–152. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.01.016.
44. Yu X., Chen L., Wang C., Yang X., Gao Y., Tian Y. The role of cord blood BDNF in infant cognitive impairment induced by low-level prenatal manganese exposure: LW birth cohort, China. *Chemosphere*, 2016, vol. 163, pp. 446–451. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.07.095.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки)

УДК 616.24-008.8-074

DOI 10.17021/2020.15.1.57.65

© А.В. Козлов, А.В. Лямин, О.В. Кондратенко, О.А. Гусякова,
А.В. Жестков, Д.Д. Исмагуллин, А.В. Халиулин, 2020

МИКОБАКТЕРИОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ: ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЕ

Козлов Андрей Владимирович, старший преподаватель кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-905-019-97-57, e-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru.

Лямин Артем Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.