УДК 575.17+616.37+616.8-089-091.81+612.8+615.27+617.7-007

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР МОЗГА. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© *Алексей Львович Балашов*[1], *Александр Евгеньевич Блинов*[1], *Наталья Сергеевна Шульгина*[2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Алексей Львович Балашов — доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: BalashovAL7@yandex.ru

РЕЗЮМЕ. В статье представлен анализ данных современной литературы, посвященной изучению нейротрофического фактора мозга (BDNF). BDNF способствует пролиферации, дифференцировке, поддержанию жизнеспособности и функционирования нейтрофилов, играет важную роль на этапах пренатального и постнатального нейрогенеза. Изучается роль нейротрофических факторов роста при различных нейродегенеративных, посттравматических, воспалительных заболеваниях мозга, сердечно-сосудистых, офтальмологических и других заболеваниях.

Ключевые слова: нейротрофические факторы, нейротрофический фактор мозга BDNF

BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR. BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE

© *Alexey L. Balashov*[1], *Alexander E. Blinov*[1], *Natalia S. Shulgina*[2]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[2] First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Alexey L. Balashov — Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: BalashovAL7@yandex.ru

ABSTRACT. The article presents an analysis of data from modern literature on the study of brain neurotrophic factor (BDNF). BDNF contributes to the proliferation, differentiation, maintenance of viability and functioning of neutrophils, plays an important role at the stages of prenatal and postnatal neurogenesis. The role of neurotrophic growth factors in various neurodegenerative, post-traumatic, inflammatory brain diseases, cardiovascular, ophthalmological and other diseases is studied.

Key words: neurotrophic factors, Brain-Derived Neurotrophic Factor BDNF

ВВЕДЕНИЕ

Нейротрофические факторы — это регуляторные белки нервной ткани, которые могут связываться с обычными рецепторами тирозинкиназы. Классическими нейротрофическими факторами являются нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4/5), в совокупности они обозначаются, как нейротрофины [7]. В 1950-х годах XX века был обнаружен первый член семейства нейротрофинов — фактор роста нервов (NGF) [29]. BDNF был открыт в 1980-х годах [8], а немного позже были обнаружены 2 других нейротрофина NT3 и NT4/5 [42]. Эти факторы имеют значительную структурную гомологию и происходят от генов общего предка [29]. Высвобождение нейротрофинов активируется нейрональной активностью [47]. Первые новаторские исследования, начатые в начале 1950-х годов Р. Леви-Монтальчини на

лабораторных животных и изолированных клетках, были сосредоточены на биологическом действии нейротрофинов [28]. Было обнаружено, что они выполняют функции выживания и дифференцировки нейронов, синаптогенеза и регулируют пластичность в зависимости от активности [10, 37]. В настоящее время имеются проведенные научные исследования, раскрывающие различные свойства нейротрофических факторов роста, например, такие как антигипоксические, антиишемические, антидиабетические, антидепрессивные свойства. Также изучается терапевтическая роль при инсульте, роль нейротрофических факторов роста при различных нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, офтальмологических и других заболеваниях [3, 4, 41, 48].

ЦЕЛЬ

На основе анализа современной литературы, описать теоретическую и клиническую значимость нейротрофического фактора мозга BDNF.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью электронных баз — PubMed, CellPress, Uptodate, Google Scholar и ключевых слов — нейротрофические факторы, нейротрофический фактор мозга BDNF было найдено более X источников. Отобрано 50 источников для анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Белок BDNF кодируется геном BDNF (локализация Chr 11: 27.65, OMIM: 113505) [24, 31] и состоит из 119 негликозилированных аминокислотных остатков. Зрелая молекула имеет молекулярную массу 13 кДальтон и на 52% идентична фактору роста нервной ткани (NGF) на уровне аминокислот [16]. Ген BDNF имеет четыре 5'-экзона (экзоны I–IV), которые связаны с различными промоторами, и один 3'-экзон (экзон V), который кодирует зрелый белок BDNF [9]. Восемь различных мРНК транскрибируются, причем транскрипты, содержащие экзоны I–III, экспрессируются преимущественно в мозге, а экзон IV обнаруживается в легких и сердце. BDNF экспрессируется также на фибробластах, астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, мегакариоцитах, тромбоцитах, шванновских клетках (в очагах повреждения) [45].

BDNF состоит из нековалентно-1-связанного гомодимера и содержит (1) сигнальный пептид, следующий за инициирующим кодоном; и (2) про-область, содержащая N-связанный сайт гликозилирования. Первоначально произведенные в виде пронейротрофинов, прогормон-конвертазы, такие как фурин, расщепляют пронейротрофины (M. ~ 30 кДа) до зрелого нейротрофина (M. ~14 кДа) [15]. Пронейротрофины имеют измененные характеристики связывания и отличную биологическую активность по сравнению со зрелыми нейротрофинами. Нейротрофины также имеют характерную трехмерную структуру, содержащую две пары антипараллельных β-нитей и остатков цистеина в цистеиновом узле [26].

На сегодняшний день известно 2 основных типа рецепторов к BDNF: первый — низкоафинные рецепторы к NGF с молекулярной массой 75 кДальтон (LNGFR), второй — высокоафинные рецепторы к тропомиозинкиназе-B с молекулярной массой 145 кДальтон (TrkB) [16, 20]. Эти рецепторы определяют специфичность действия BDNF. Активация пути BDNF-TrkB важна для развития кратковременной памяти и роста нейронов. Активация рецептора p75, связанного с рецептором NFkB, может запускать апоптоз. Также было высказано предположение, что p75 может служить для определения специфичности связывания нейротрофинов [9]. BDNF также может модулировать активность различных рецепторов нейротрансмиттеров, включая никотиновый рецептор альфа-7. Было показано, что BDNF взаимодействует с сигнальной цепью рилина [19]. Экспрессия рилина клетками Кахаля-Ретциуса снижается во время развития под влиянием BDNF [19, 36]. Последнее также уменьшает экспрессию рилина в культуре нейронов.

Было описано множество стимулов, которые изменяют экспрессию гена BDNF как в физиологических, так и в патологических состояниях: световая, осмотическая, электрическая стимуляция, стимуляция физическими упражнениями, гормонами (лептин, инсулин), глюкозой, причем различные 5'-экзоны BDNF по-разному регулируются разными стимулами [9].

BDNF способствует пролиферации, дифференцировке, поддержанию жизнеспособности и функционирования нейронов, играет важную роль на этапах пренатального и постнатального нейрогенеза. В эмбриогенезе они участвуют в формировании фенотипа клеток,

влияют на цитоархитектонику коры головного мозга, в онтогенезе контролируют рост и дифференцировку нейронов, в постнатальном периоде способствуют образованию новых синаптических связей [5, 13, 23, 30, 39, 43]. Имеются данные, что эти пептиды в определенных количествах синтезируются постоянно, активно же выделяются при функциональной необходимости. Нейротрофические факторы воздействуют на механизмы нейропластичности, регулируя формирование новых синапсов, стимулируют выживание, миграцию, пролиферацию, регенерацию нейронов, арборизацию (ветвление дендритов) и спрутинг (рост аксонов) в направлении клеток мишеней, обеспечивают пластичность синапсов, активность ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов. Кроме того, они служат важными регуляторами нейрогенеза, образования новых клеток из (прогениторных) стволовых нейрональных предшественников. Их свойства связаны со способностями препятствовать окислительному стрессу, предотвращать образование свободных радикалов и оказывать влияние на процессы апоптоза, а также принимать участие в контроле процессов физиологического развития и сохранения структурной и функциональной целостности нейронов [5, 13, 25, 39, 50].

BDNF в плазме обнаруживается в количествах порядка пг/мл, в то время как в сыворотке он присутствует в количествах порядка нг/мл. Разница обусловливается высвобождением BDNF при дегрануляции тромбоцитов и свертывании крови [1, 34].

Снижение уровня BDNF или генетический полиморфизм его гена связаны с нейродегенеративными заболеваниями [32, 44, 46], посттравматическими и воспалительными заболеваниями мозга [12, 21], различными психическими и психосоматическими расстройствами [6, 11, 33, 49], восприятием боли [17].

В последние годы активно изучается роль BDNF в генезе депрессии. Нейротрофическая гипотеза депрессии предполагает, что связанные со стрессом изменения уровней BDNF происходят в ключевых лимбических структурах, способствуя патогенетическим процессам при депрессии. Это представление основано на доказательствах того, что нейротрофины являются факторами роста, которые играют ключевую роль в формировании и пластичности нейронных сетей, и у людей с депрессией наблюдаются регионоспецифические изменения в уровне и функции BDNF. Повышенная регуляция BDNF происходит в миндалевидном теле и прилежащем ядре лиц с депрессией, тогда как пониженная регуляция BDNF происходит в гиппокампе и медиальной префронтальной коре (mPFC). Нарушения BDNF также способствуют дисфункции астроцитов и микроглии в контурах депрессии. Было показано, что у лиц с депрессией наблюдается снижение экспрессии глиального фибриллярного кислого белка и мРНК во фронтолимбической кортикальной области; BDNF модулирует глиальную функцию, введение антидепрессантов и глубокая стимуляция мозга смягчают глиальный дефицит. Наконец, повышение уровня BDNF происходит после длительного приема антидепрессантов, что согласуется с курсом терапевтического действия антидепрессантов. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что оптимизация уровней BDNF способствует синаптической пластичности и ремоделированию, индукции долговременной потенциации (LTP), модуляции экспрессии генов пластичности, устойчивости к нейрональным повреждениям и облегчению депрессивных симптомов. Эти данные привели к согласованным усилиям по лучшему пониманию действий BDNF и того, как эти действия могут быть использованы для поддержания, восстановления и реорганизации поврежденных эмоциональных и когнитивных цепей, что является центральной целью лечения и реабилитации [48].

Предполагается, что BDNF играет определенную роль в лептин-резистентном ожирении и СД2 [14, 27]. Низкая экспрессия BDNF в вентромедиальном гипоталамусе была связана с уровнем глюкозы в крови, повышенной секрецией лептина и массой висцерального жира в модели крыс с СД2. В их исследовании введение BDNF достоверно снижало уровень лептина в плазме крови в течение длительного времени одновременно с уменьшением питания у крыс линии с СД2 с гиперлептинемией. Исследования показали, что повторное введение BDNF значительно снижало концентрацию лептина в сыворотке крови у мышей с ожирением, вызванным диетой, по сравнению с группой, получавшей транспортер [35]. Исследования на людях также показали обратную корреляцию между BDNF и адипонектином и положительную корреляцию между BDNF и лептином. Вышеупомянутые данные указывают на то, что BDNF и лептин могут играть важную роль в центральной регуляции энергетического метаболизма, а нарушение регуляции NT-сигнала может

приводить к ожирению [14]. Способность физических упражнений повышать уровень BDNF [2, 18, 22, 35] является еще одним механизмом, влияющим на пищевое поведение и формирование ожирения [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раскрытие механизма действия нейротрофического фактора закономерно ставит вопрос о его клиническом применении, особенно при реабилитации после инсульта [38]. Однако из-за неблагоприятных физических и биохимических свойств BDNF в качестве лечебного средства, перспектива его клинического применения значительно затруднена. Таким образом, использование новых технологий для производства BDNF, инновационных стратегий контроля его целевой доставки и производства миметиков BDNF в комплексных доклинических исследованиях может проложить путь для будущего клинического применения сигнального пути BDNF-TrkB в лечении различных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., Литвиненко Л.А., Раменская Н.П., Фоменко М.О., Машек О.Н. Справочник по лабораторным методам исследования. Под ред. Л.А. Даниловой. Сер. Спутник врача. М.; 2003.
2. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Балакирева Е.Е., Гречаный С.В., Гурова М.М., Комарова О.Н., Комиссарова М.Ю., Кочергина Т.А., Кощавцев А.Г., Николаева Н.О., Седов В.М., Токаревич К.К., Троицкая Л.А., Тюрин А.Г., Хорошинина Л.П., Щербакова М.Ю. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. СПб.; 2015.
3. Гацких И.В., Веселова О.Ф., Брикман И.Н., Шалда Т.П., Адамян Р.А., Варыгина Е.Л., Петрова М.М. Роль мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в патогенезе неврологических расстройств у пациентов с сахарным диабетом. Современные проблемы науки и образования. 2015: 4. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=21018 (дата обращения: 05.05.2020).
4. Панова М.С., Панченко А.С. Маркеры повреждения центральной нервной системы у детей. Современное состояние проблемы. Педиатр. 2020; 11 (3): 93–9. DOI: 10.17816/PED11393-99.
5. Akhgar Ghassabian, Rajeshwari Sundaram, Nikhita Chahal, Alexander C McLain, Erin Bell, David A Lawrence, Edwina H Yeung. Dev Psychopathol. Determinants of Neonatal Brain Derived Neurotrophic Factor and Association with Child Development. Author manuscript; available in PMC 2018 Oct 25.Published in final edited form as: Dev Psychopathol. 2017; 29 (4): 1499–1511. Published online 2017 May 2. DOI: 10.1017/S0954579417000414.
6. Andrea László, Lilla Lénárt, Lilla Illésy, Andrea Fekete, János Nemcsik.The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections. J Neural Transm (Vienna) 2019; 126 (3): 265–78. Published online 2019 Feb 14. DOI: 10.1007/s00702-019-01973-DOI: 10.1089/neu.2015.3949.
7. Barde Y.A. The nerve growth factor family. Prog. Growth Factor Res. 1990; 2 (4): 237–48. http://dx.doi.org/10.1016/0955–2235 (90)90021-B.
8. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. EMBO J. 1. 1982: 549–53. 10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x.
9. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors. 2004; 22 (3): 123–31. DOI:10.1080/08977190410001723308.
10. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. Handb. Exp. Pharmacol, 2014. 220, 3–15. 10.1007/978-3-642-45106-5-1.
11. Brisa S. Fernandes, Marc L. Molendijk, Cristiano A. Köhler, Jair C. Soares, Cláudio Manuel G.S. Leite, Rodrigo Machado-Vieira, Thamara L. Ribeiro, Jéssica C. Silva, Paulo M.G. Sales, João Quevedo, Viola Oertel-Knöchel, Eduard Vieta, Ana González-Pinto, Michael Berk, André F. Carvalho. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. BMC Med. 2015; 13: 289. Published online 2015 Nov 30. DOI: 10.1186/s12916-015-0529-7.
12. Bruno Lima Giacobbo, Janine Doorduin, Hans C. Klein, Rudi A.J.O. Dierckx, Elke Bromberg, Erik F.J. de Vries. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. Mol Neurobiol. 2019; 56 (5): 3295–3312. Published online 2018 Aug 17. DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6.
13. Carla Lucini, Livia D'Angelo, Pietro Cacialli, Antonio Palladino, Paolo de Girolamo. BDNF, Brain, and Regeneration: Insights from Zebrafish. Int J Mol Sci. 2018; 19 (10): 3155. Published online 2018 Oct 13. DOI: 10.3390/ijms19103155.
14. Ceren Eyileten, Agnieszka Kaplon-Cieslicka, Dagmara Mirowska-Guzel, Lukasz Malek, Marek Postula.Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. J Diabetes Res. 2017; 2017: 2823671. Published online 2017 Sep 14. DOI: 10.1155/2017/2823671.
15. Chao M.V., Bothwell M. Neurotrophins: to cleave or not to cleave. Neuron. 2002; 33: 9–12.
16. Chao M.V., Hempstead B.L. p75 and Trk: a two-receptor system. Trends Neurosci. 1995; 18: 321–6.

17. Christine Marie, Martin Pedard, Aurore Quirié, Anne Tessier, Philippe Garnier, Perle Totoson, Céline Demougeot.Brain-derived neurotrophic factor secreted by the cerebral endothelium: A new actor of brain function? J Cereb Blood Flow Metab. 2018; 38 (6): 935–49. Published online 2018 Mar 20. DOI: 10.1177/0271678X18766772.
18. Cristy Phillips.Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. Neural Plast. 2017; 2017: 7260130. Published online 2017 Aug 8. DOI: 10.1155/2017/7260130.
19. Fatemi S. Hossein. Reelin Glycoprotein: Structure, Biology and Roles in Health and Disease. Molecular Psychiatry. Berlin: Springer. 2008: 251–7. DOI:10.1038/sj.mp.4001613. ISBN 978–0-387–76760–4. PMID 15583703.; see the chapter "A Tale of Two Genes: Reelin and BDNF"; 237–45.
20. Fernandes C.C., Pinto-Duarte A., Ribeiro J.A., Sebastião A.M. Postsynaptic action of brain-derived neurotrophic factor attenuates alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in hippocampal interneurons. The Journal of Neuroscience. 2008; 28 (21): 5611–18. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5378-07.2008. PMC 6670615. PMID 18495895.
21. Frederick K. Korley, Ramon Diaz-Arrastia, Alan H.B. Wu, John K. Yue, Geoffrey T. Manley, Haris I. Sair, Jennifer Van Eyk, Allen D. Everett, David O. Okonkwo, Alex B. Valadka, Wayne A. Gordon, Andrew I.R. Maas, Pratik Mukherjee, Esther L. Yuh, Hester F. Lingsma, Ava M. Puccio, David M. Schnyer. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Has Diagnostic and Prognostic Value in Traumatic Brain Injury.J Neurotrauma. 2016; 33 (2): 215–25.
22. Jessica F. Baird, Mary E. Gaughan, Heath M. Saffer, Mark A. Sarzynski, Troy M. Herter, Stacy L. Fritz, Dirk B. den Ouden, Jill C. Stewart. The Effect of Energy-Matched Exercise Intensity on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Motor LearningNeurobiol Learn Mem. Author manuscript; available in PMC 2019 Dec 1. Published in final edited form as: Neurobiol Learn Mem. 2018; 156: 33–44. Published online 2018 Oct 22. DOI: 10.1016/j.nlm.2018.10.008.
23. Jessica L. Fletcher, Simon S. Murray, Junhua Xiao. Brain-derived neurotrophic factor in central nervous system myelination: a new mechanism to promote myelin plasticity and repair. Int J Mol Sci. 2018; 19 (12): 4131. Published online 2018 Dec 19. DOI: 10.3390/ijms19124131.
24. Jones K.R., Reichardt L.F. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1990; 87 (20): 8060–64. Bibcode: 1990PNAS…87.8060J. DOI:10.1073/pnas.87.20.8060. PMC 54892. PMID 2236018.
25. Laura S. van Velzen, Lianne Schmaal, Rick Jansen, Yuri Milaneschi, Esther M. Opmeer, Bernet M. Elzinga, Nic J.A. van der Wee, Dick J. Veltman, Brenda W.J.H. Penninx. Effect of childhood maltreatment and brain-derived neurotrophic factor on brain morphology. Soc Cogn Affect Neurosci. 2016; 11 (11): 1841–52. Published online 2016 Jul 12. DOI: 10.1093/scan/nsw086.
26. Lee F.S. et al. The uniqueness of being a neurotrophin receptor. Curr Opin Neurobiol. 2001a; 11: 281–6.
27. Leonardo Sandrini, Alessandro Di Minno, Patrizia Amadio, Alessandro Ieraci, Elena Tremoli, Silvia S. Barbieri. Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis.Int J Mol Sci. 2018; 19 (8): 2281. Published online 2018 Aug 3. DOI: 10.3390/ijms19082281.
28. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. EMBO J. 1987; 6 (5): 1145–54. http://dx.doi.org/10.1002/j. 1460-2075.1987.tb02347.x.
29. Lewin G.R., Barde Y.A. Physiology of the neurotrophins. Annu. Rev. Neurosci. 1996; 19: 289–317. http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001445.
30. Magdalena Miranda, Juan Facundo Morici, María Belén Zanoni, Pedro Bekinschtein. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain.Front Cell Neurosci. 2019; 13: 363. Published online 2019 Aug 7. DOI: 10.3389/fncel.2019.00363.
31. Maisonpierre P.C., Le Beau M.M., Espinosa R., Ip N.Y., Belluscio L., de la Monte S.M., Squinto S., Furth M.E., Yancopoulos G.D.. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. Genomics. 1991; 10 (3): 558–68. DOI:10.1016/0888-7543 (91)90436-I.
32. Marta Balietti, Cinzia Giuli, Fiorenzo Conti.Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer's Disease: Are There Methodological Biases? Mol Neurobiol. 2018; 55 (8): 6661–72. Published online 2018 Jan 13. DOI: 10.1007/s12035-017-0866-y.
33. Matthew R. Sapio, Michael J. Iadarola, Danielle M. LaPaglia, Tanya Lehky, Audrey E. Thurm, Kristen M. Danley, Shannon R. Fuhr, Mark D. Lee, Amanda E Huey, Stephen J. Sharp, Jack W. Tsao, Jack A. Yanovski, Andrew J. Mannes, Joan C. Han. Haploinsufficiency of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene is associated with reduced pain sensitivity. Pain. Author manuscript; available in PMC 2019 May 1.Published in final edited form as: Pain. 2019; 160 (5): 1070–81. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001485.
34. Montserrat Serra-MillàsAre the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation? World J Psychiatry. 2016; 6 (1):

84–101. Published online 2016 Mar 22. DOI: 10.5498/wjp.v6.i1.84.
35. Nakagawa T., Tsuchida A., Itakura Y., Nonomura T., Ono M., Hirota F., et al.. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. Diabetes. 2000; 49: 436–44. DOI: 10.2337/diabetes.49.3.436.
36. Naoki Adachi, Tadahiro Numakawa, Misty Richards, Shingo Nakajima, Hiroshi Kunugi. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. World J Biol Chem. 2014; 5 (4): 409–28. Published online 2014 Nov 26. DOI: 10.4331/wjbc.v5.i4.409.
37. Park H., Poo M.M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. Nat. Rev. Neurosci. 2013; 14: 7–23. 10.1038/nrn3379.
38. Peter Deng, Johnathon D. Anderson, Abigail S. Yu, Geralyn Annett, Kyle D. Fink, Jan A. Nolta. Engineered BDNF producing cells as a potential treatment for neurologic disease.Expert Opin Biol Ther. Author manuscript; available in PMC 2018 Jan 10.Published in final edited form as: Expert Opin Biol Ther. 2016; 16 (8): 1025–1033. Published online 2016 May 21. DOI: 10.1080/14712598.2016.1183641.
39. Przemysław Kowiański, Grażyna Lietzau, Ewelina Czuba, Monika Waśkow, Aleksandra Steliga, Janusz Moryś. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. Cell Mol Neurobiol. 2018; 38 (3): 579–93. Published online 2017 Jun 16. DOI: 10.1007/s10571-017-0510-4.
40. Rodrigo Fonseca-Portilla, Janina Krell-Roesch, Gabriel Q. Shaibi, Richard J. Caselli, Lawrence J. Mandarino, Nan Zhang, Joseph G. Hentz, Dawn K. Coletta, Elena Anna de Filippis, Sara Dawit, Yonas E. Geda. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Associations with Metabolism and Physical Activity in a Latino Sample.Metab Syndr Relat Disord. 2019; 17 (2): 75–80. Published online 2019 Feb 27. DOI: 10.1089/met.2018.0028.
41. Rocco M.L., Soligo M., Manni L., Aloe L. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. Curr Neuropharmacol. 2018; 16 (10): 1455–65. DOI:10.2174/1570159X16666180412092859.
42. Shooter E.M. Early days of the nerve growth factor proteins. Annu. Rev. Neurosci. 2001; 24:601–629. http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.601.
43. Tadahiro Numakawa, Haruki Odaka, Naoki Adachi. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. Int J Mol Sci. 2018; 19 (11): 3650. Published online 2018 Nov 19. DOI: 10.3390/ijms19113650.
44. Ted Kheng Siang Ng, Cyrus Su Hui Ho, Wilson Wai San Tam, Ee Heok Kua, Roger Chun-Man Ho. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2019; 20 (2): 257. Published online 2019 Jan 10. DOI: 10.3390/ijms20020257.
45. Timmusk T., et al. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. Neuron. 1993; 10: 475–489.
46. Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. Current Opinion in Neurobiology. 2001; 11 (3): 272–80. DOI:10.1016/S0959-4388 (00)00208-7. PMID 11399424.
47. Ting Shen, Yuyi You, Chitra Joseph, Mehdi Mirzaei, Alexander Klistorner, Stuart L. Graham, Vivek Gupta. BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. Aging Dis. 2018; 9 (3): 523–36. Published online 2018 Jun 1. DOI: 10.14336/AD.2017.0717.
48. Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factors. Trends Neurosci. 1991; 14, 165–170. 10.1016/0166-2236 (91)90097-e.
49. Yang T., Nie Z., Shu H. et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. Front Cell Neurosci. 2020; 14: 82. Published 2020 Apr 15. DOI:10.3389/fncel.2020.00082.
50. Yi Long Toh, Terence Ng, Megan Tan, Azrina Tan, Alexandre Chan.Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review.Brain Behav. 2018; 8 (7): e01009. Published online 2018 Jun 1. DOI: 10.1002/brb3.1009.
51. Zhen Zheng, Li Zhang, Yi Qu, Guoguang Xiao, Shiping Li, Shan Bao, Q. Richard Lu, Dezhi Mu, Mesenchymal Stem Cells Protect Against Hypoxia-Ischemia Brain Damage by Enhancing Autophagy Through Brain Derived Neurotrophic Factor. Mammalin Target of Rapamycin Signaling Pathway.Stem Cells. Author manuscript; available in PMC 2019 Jul 25. Published in final edited form as: Stem Cells. 2018; 36 (7): 1109–21. Published online 2018 Mar 5. DOI: 10.1002/stem.2808.

REFERENCES

1. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova E.N., Litvinenko L.A., Ramenskaya N.P., Fomenko M.O., Mashek O.N. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya [Handbook of laboratory research methods]. Edited by L.A. Danilova. Ser. Doctor's companion. Moscow; 2003. (In Russian).
2. Bel'mer S.V., Havkin A.I., Novikova V.P., Balakireva E.E., Grechanyj S.V., Gurova M.M., Komarova O.N., Komissarova M.Yu., Kochergina T.A., Koshchavcev A.G., Nikolaeva N.O., Sedov V.M., Tokarevich K.K., Troickaya L.A., Tyurin A.G., Horoshinina L.P., Shcherbakova M.Yu. Pishchevoe povedenie i pishchevoe programmirovanie u detej. [Eating behavior and food programming in children]. Sankt-Peterburg, 2015. (In Russian).

3. Gatskikh I.V., Veselova O.F., Brikman I.N., Shalda T.P., Adamyan R.A., Varygina Ye.L., Petrova M.M. Rol' mozgovogo neyrotroficheskogo faktora (BDNF) v patogeneze nevrologicheskikh rasstroystv u patsiyentov s sakharnym diabetom. [The role of brain neurotrophic factor (BDNF) in the pathogenesis of neurological disorders in patients with diabetes mellitus]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015: 4. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=21018 (data obrashcheniya: 05.05.2020). (In Russian).
4. Panova M.S., Panchenko A.S. Markery povrezhdeniya central'noj nervnoj sistemy u detej. Sovremennoe sostoyanie problemy. [Markers of Central nervous system damage in children. Current state of the problem]. Pediatrician. 2020; 11 (3): 93–9. DOI: 10.17816/PED11393-99 (In Russian).
5. Akhgar Ghassabian, Rajeshwari Sundaram, Nikhita Chahal, Alexander C McLain, Erin Bell, David A Lawrence, Edwina H Yeung. Dev Psychopathol. Determinants of Neonatal Brain Derived Neurotrophic Factor and Association with Child Development. Author manuscript; available in PMC 2018 Oct 25.Published in final edited form as: Dev Psychopathol. 2017; 29 (4): 1499–1511. Published online 2017 May 2. DOI: 10.1017/S0954579417000414.
6. Andrea László, Lilla Lénárt, Lilla Illésy, Andrea Fekete, János Nemcsik.The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections. J Neural Transm (Vienna) 2019; 126 (3): 265–78. Published online 2019 Feb 14. DOI: 10.1007/s00702-019-01973-DOI: 10.1089/neu.2015.3949.
7. Barde Y.A. The nerve growth factor family. Prog. Growth Factor Res. 1990; 2 (4): 237–48. http://dx.doi.org/10.1016/0955–2235 (90)90021-B.
8. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. EMBO J. 1. 1982: 549–53. 10.1002/j.1460–2075.1982.tb01207.x.
9. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors. 2004; 22 (3): 123–31. DOI:10.1080/08977190410001723308.
10. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. Handb. Exp. Pharmacol, 2014. 220, 3–15. 10.1007/978-3-642-45106-5-1.
11. Brisa S. Fernandes, Marc L. Molendijk, Cristiano A. Köhler, Jair C. Soares, Cláudio Manuel G.S. Leite, Rodrigo Machado-Vieira, Thamara L. Ribeiro, Jéssica C. Silva, Paulo M.G. Sales, João Quevedo, Viola Oertel-Knöchel, Eduard Vieta, Ana González-Pinto, Michael Berk, André F. Carvalho. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. BMC Med. 2015; 13: 289. Published online 2015 Nov 30. DOI: 10.1186/s12916-015-0529-7.
12. Bruno Lima Giacobbo, Janine Doorduin, Hans C. Klein, Rudi A.J.O. Dierckx, Elke Bromberg, Erik F.J. de Vries. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. Mol Neurobiol. 2019; 56 (5): 3295–3312. Published online 2018 Aug 17. DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6.
13. Carla Lucini, Livia D'Angelo, Pietro Cacialli, Antonio Palladino, Paolo de Girolamo. BDNF, Brain, and Regeneration: Insights from Zebrafish. Int J Mol Sci. 2018; 19 (10): 3155. Published online 2018 Oct 13. DOI: 10.3390/ijms19103155.
14. Ceren Eyileten, Agnieszka Kaplon-Cieslicka, Dagmara Mirowska-Guzel, Lukasz Malek, Marek Postula.Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. J Diabetes Res. 2017; 2017: 2823671. Published online 2017 Sep 14. DOI: 10.1155/2017/2823671.
15. Chao M.V., Bothwell M. Neurotrophins: to cleave or not to cleave. Neuron. 2002; 33: 9–12.
16. Chao M.V., Hempstead B.L. p75 and Trk: a two-receptor system. Trends Neurosci. 1995; 18: 321–6.
17. Christine Marie, Martin Pedard, Aurore Quirié, Anne Tessier, Philippe Garnier, Perle Totoson, Céline Demougeot.Brain-derived neurotrophic factor secreted by the cerebral endothelium: A new actor of brain function? J Cereb Blood Flow Metab. 2018; 38 (6): 935–49. Published online 2018 Mar 20. DOI: 10.1177/0271678X18766772.
18. Cristy Phillips.Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. Neural Plast. 2017; 2017: 7260130. Published online 2017 Aug 8. DOI: 10.1155/2017/7260130.
19. Fatemi S. Hossein. Reelin Glycoprotein: Structure, Biology and Roles in Health and Disease. Molecular Psychiatry. Berlin: Springer. 2008: 251–7. DOI:10.1038/sj.mp.4001613. ISBN 978-0-387-76760-4. PMID 15583703.; see the chapter "A Tale of Two Genes: Reelin and BDNF"; 237–45.
20. Fernandes C.C., Pinto-Duarte A., Ribeiro J.A., Sebastião A.M. Postsynaptic action of brain-derived neurotrophic factor attenuates alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in hippocampal interneurons. The Journal of Neuroscience. 2008; 28 (21): 5611–18. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5378-07.2008. PMC 6670615. PMID 18495895.
21. Frederick K. Korley, Ramon Diaz-Arrastia, Alan H.B. Wu, John K. Yue, Geoffrey T. Manley, Haris I. Sair, Jennifer Van Eyk, Allen D. Everett, David O. Okonkwo, Alex B. Valadka, Wayne A. Gordon, Andrew I.R. Maas, Pratik Mukherjee, Esther L. Yuh, Hester F. Lingsma, Ava M. Puccio, David M. Schnyer. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Has Diagnostic and Prognostic Value in Traumatic Brain Injury.J Neurotrauma. 2016; 33 (2): 215–25.

22. Jessica F. Baird, Mary E. Gaughan, Heath M. Saffer, Mark A. Sarzynski, Troy M. Herter, Stacy L. Fritz, Dirk B. den Ouden, Jill C. Stewart. The Effect of Energy-Matched Exercise Intensity on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Motor LearningNeurobiol Learn Mem. Author manuscript; available in PMC 2019 Dec 1. Published in final edited form as: Neurobiol Learn Mem. 2018; 156: 33–44. Published online 2018 Oct 22. DOI: 10.1016/j.nlm.2018.10.008.
23. Jessica L. Fletcher, Simon S. Murray, Junhua Xiao. Brain-derived neurotrophic factor in central nervous system myelination: a new mechanism to promote myelin plasticity and repair. Int J Mol Sci. 2018; 19 (12): 4131. Published online 2018 Dec 19. DOI: 10.3390/ijms19124131.
24. Jones K.R., Reichardt L.F. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1990; 87 (20): 8060–64. Bibcode: 1990PNAS…87.8060J. DOI:10.1073/pnas.87.20.8060. PMC 54892. PMID 2236018.
25. Laura S. van Velzen, Lianne Schmaal, Rick Jansen, Yuri Milaneschi, Esther M. Opmeer, Bernet M. Elzinga, Nic J.A. van der Wee, Dick J. Veltman, Brenda W.J.H. Penninx. Effect of childhood maltreatment and brain-derived neurotrophic factor on brain morphology. Soc Cogn Affect Neurosci. 2016; 11 (11): 1841–52. Published online 2016 Jul 12. DOI: 10.1093/scan/nsw086.
26. Lee F.S. et al. The uniqueness of being a neurotrophin receptor. Curr Opin Neurobiol. 2001a; 11: 281–6.
27. Leonardo Sandrini, Alessandro Di Minno, Patrizia Amadio, Alessandro Ieraci, Elena Tremoli, Silvia S. Barbieri. Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis.Int J Mol Sci. 2018; 19 (8): 2281. Published online 2018 Aug 3. DOI: 10.3390/ijms19082281.
28. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. EMBO J. 1987; 6 (5): 1145–54. http://dx.doi.org/10.1002/j. 1460–2075.1987.tb02347.x.
29. Lewin G.R., Barde Y.A. Physiology of the neurotrophins. Annu. Rev. Neurosci. 1996; 19: 289–317. http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001445.
30. Magdalena Miranda, Juan Facundo Morici, María Belén Zanoni, Pedro Bekinschtein. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain.Front Cell Neurosci. 2019; 13: 363. Published online 2019 Aug 7. DOI: 10.3389/fncel.2019.00363.
31. Maisonpierre P.C., Le Beau M.M., Espinosa R., Ip N.Y., Belluscio L., de la Monte S.M., Squinto S., Furth M.E., Yancopoulos G.D.. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. Genomics. 1991; 10 (3): 558–68. DOI:10.1016/0888-7543 (91)90436-I.
32. Marta Balietti, Cinzia Giuli, Fiorenzo Conti.Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer's Disease: Are There Methodological Biases? Mol Neurobiol. 2018; 55 (8): 6661–72. Published online 2018 Jan 13. DOI: 10.1007/s12035-017-0866-y.
33. Matthew R. Sapio, Michael J. Iadarola, Danielle M. LaPaglia, Tanya Lehky, Audrey E. Thurm, Kristen M. Danley, Shannon R. Fuhr, Mark D. Lee, Amanda E Huey, Stephen J. Sharp, Jack W. Tsao, Jack A. Yanovski, Andrew J. Mannes, Joan C. Han. Haploinsufficiency of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene is associated with reduced pain sensitivity. Pain. Author manuscript; available in PMC 2019 May 1.Published in final edited form as: Pain. 2019; 160 (5): 1070–81. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001485.
34. Montserrat Serra-MillàsAre the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation? World J Psychiatry. 2016; 6 (1): 84–101. Published online 2016 Mar 22. DOI: 10.5498/wjp.v6.i1.84.
35. Nakagawa T., Tsuchida A., Itakura Y., Nonomura T., Ono M., Hirota F., et al.. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. Diabetes. 2000; 49: 436–44. DOI: 10.2337/diabetes.49.3.436.
36. Naoki Adachi, Tadahiro Numakawa, Misty Richards, Shingo Nakajima, Hiroshi Kunugi. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. World J Biol Chem. 2014; 5 (4): 409–28. Published online 2014 Nov 26. DOI: 10.4331/wjbc.v5.i4.409.
37. Park H., Poo M.M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. Nat. Rev. Neurosci. 2013; 14: 7–23. 10.1038/nrn3379.
38. Peter Deng, Johnathon D. Anderson, Abigail S. Yu, Geralyn Annett, Kyle D. Fink, Jan A. Nolta. Engineered BDNF producing cells as a potential treatment for neurologic disease.Expert Opin Biol Ther. Author manuscript; available in PMC 2018 Jan 10.Published in final edited form as: Expert Opin Biol Ther. 2016; 16 (8): 1025–1033. Published online 2016 May 21. DOI: 10.1080/14712598.2016.1183641.
39. Przemysław Kowiański, Grażyna Lietzau, Ewelina Czuba, Monika Waśkow, Aleksandra Steliga, Janusz Moryś. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. Cell Mol Neurobiol. 2018; 38 (3): 579–93. Published online 2017 Jun 16. DOI: 10.1007/s10571-017-0510-4.
40. Rodrigo Fonseca-Portilla, Janina Krell-Roesch, Gabriel Q. Shaibi, Richard J. Caselli, Lawrence J. Mandarino, Nan Zhang, Joseph G. Hentz, Dawn K. Coletta, Elena Anna de Filippis, Sara Dawit, Yonas E. Geda.

Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Associations with Metabolism and Physical Activity in a Latino Sample.Metab Syndr Relat Disord. 2019; 17 (2): 75–80. Published online 2019 Feb 27. DOI: 10.1089/met.2018.0028.

41. Rocco M.L., Soligo M., Manni L., Aloe L. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. Curr Neuropharmacol. 2018; 16 (10): 1455–65. DOI:10.2174/1570159X16666180412092859.
42. Shooter E.M. Early days of the nerve growth factor proteins. Annu. Rev. Neurosci. 2001; 24:601–629. http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.601.
43. Tadahiro Numakawa, Haruki Odaka, Naoki Adachi. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. Int J Mol Sci. 2018; 19 (11): 3650. Published online 2018 Nov 19. DOI: 10.3390/ijms19113650.
44. Ted Kheng Siang Ng, Cyrus Su Hui Ho, Wilson Wai San Tam, Ee Heok Kua, Roger Chun-Man Ho. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2019; 20 (2): 257. Published online 2019 Jan 10. DOI: 10.3390/ijms20020257.
45. Timmusk T., et al. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. Neuron. 1993; 10: 475–489.
46. Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. Current Opinion in Neurobiology. 2001; 11 (3): 272–80. DOI:10.1016/S0959-4388 (00)00208-7. PMID 11399424.
47. Ting Shen, Yuyi You, Chitra Joseph, Mehdi Mirzaei, Alexander Klistorner, Stuart L. Graham, Vivek Gupta. BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. Aging Dis. 2018; 9 (3): 523–36. Published online 2018 Jun 1. DOI: 10.14336/AD.2017.0717.
48. Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factors. Trends Neurosci. 1991; 14, 165–170. 10.1016/0166-2236 (91)90097-e.
49. Yang T., Nie Z., Shu H. et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. Front Cell Neurosci. 2020; 14: 82. Published 2020 Apr 15. DOI:10.3389/fncel.2020.00082.
50. Yi Long Toh, Terence Ng, Megan Tan, Azrina Tan, Alexandre Chan.Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review.Brain Behav. 2018; 8 (7): e01009. Published online 2018 Jun 1. DOI: 10.1002/brb3.1009.
51. Zhen Zheng, Li Zhang, Yi Qu, Guoguang Xiao, Shiping Li, Shan Bao, Q. Richard Lu, Dezhi Mu, Mesenchymal Stem Cells Protect Against Hypoxia-Ischemia Brain Damage by Enhancing Autophagy Through Brain Derived Neurotrophic Factor. Mammalin Target of Rapamycin Signaling Pathway.Stem Cells. Author manuscript; available in PMC 2019 Jul 25. Published in final edited form as: Stem Cells. 2018; 36 (7): 1109–21. Published online 2018 Mar 5. DOI: 10.1002/stem.2808.