

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И СООБЩЕНИЯ

## SCIENTIFIC REVIEWS AND REPORTS

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-370-394

УДК 616.831-009.11



Обзорная статья

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА  
И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ  
ФАКТОРОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
В РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ**

*Е.С. Агеева, Л.Л. Корсунская, Н.В. Ларина, Е.А. Бирюкова,  
Л.А. Чуприна, А.К. Гуртовая, Л.С. Орехова*

*Понимание метаболических путей регуляции и взаимодействия нейротрофических факторов важно с точки зрения обсуждения нейротрофических факторов в качестве биологических маркеров, отражающих динамику и эффективность реабилитационного процесса.*

***Цель работы** – проанализировать особенности продукции, метаболизма, механизмов действия основных нейротрофических факторов, которые могут объяснить возможность их активного вовлечения в реабилитационный процесс пациентов с детским церебральным параличом. В статье представлен анализ литературы о метаболизме нейротрофических факторов головного мозга (фактор роста головного мозга BDNF, нейротрофины NT-3 и NT4/5, фактор роста фибробластов FGF-1 и FGF-2, фактор роста нервов NGF, инсулиноподобный фактор роста IGF1, глиальный нейротрофический фактор GDNF, цилиарный нейротрофический фактор CNTF). Приводятся сведения об особенностях их продукции, взаимосвязи между профакторами и зрелыми формами, а также о специфике взаимодействия с рецепторами. **Заключение.** Статистически значимое падение уровней нейротрофических факторов на фоне реабилитационной терапии детей с ДЦП с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – экзокисть-2» отражает активное вовлечение нейротрофических факторов в данный процесс. Спектр*

*биологических эффектов нейротрофических факторов позволяет рассматривать весь многокомпонентный механизм, происходящий в головном мозге в процессе функциональной перестройки, как достаточный для реабилитационного восстановления.*

**Ключевые слова:** нейротрофические факторы; детский церебральный паралич; восстановительная терапия

**Для цитирования.** Агеева Е.С., Корсунская Л.Л., Ларина Н.В., Бирюкова Е.А., Чуприна Л.А., Гуртова А.К., Орехова Л.С. Особенности метаболизма и потенциальная роль нейротрофических факторов головного мозга в реабилитационном процессе // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023. Т. 15, №4. С. 370-394. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-370-394

Scientific review

## FEATURES OF METABOLISM AND THE POTENTIAL ROLE OF NEUROTROPHIC FACTORS OF THE BRAIN IN THE REHABILITATION PROCESS

***E.S. Ageeva, L.L. Korsunskaya, N.V. Larina, E.A. Biryukova,  
L.A. Chuprina, A.K. Gurtovaya, L.S. Orehova***

*Understanding the metabolic pathways of regulation and interaction of neurotrophic factors is interesting from the point of view of discussing neurotrophic factors as biological markers reflecting the dynamics and effectiveness of the rehabilitation process. The purpose was to analyze the features of production, metabolism, mechanisms of action of neurotrophic factors, which can explain the possibility of active involvement of the main neurotrophic factors in the rehabilitation process. The article presents an analysis of the literature on the metabolism of brain-derived neurotrophic factors (brain growth factor BDNF, neurotrophins NT-3 and NT4/5, fibroblast growth factor FGF-1 and FGF-2, nerve growth factor NGF, insulin-like growth factor IGF1, glial neurotrophic factor GDNF, ciliary neurotrophic factor CNTF). Information is given about the features of their production, the relationship between profactors and mature forms, as well as the specifics of interaction with receptors.*

**Conclusion.** *A statistically significant drop in the levels of neurotrophic factors during the rehabilitation therapy of children with cerebral palsy using the «exo-hand-2» software and hardware complex reflects the active involvement of neuro-*

*trophic factors in these processes. The spectrum of biological effects of neurotrophic factors allows us to consider the entire multicomponent mechanism that occurs in the brain in the process of functional restructuring as sufficient for rehabilitation recovery.*

**Keywords:** neurotrophic factors; cerebral palsy; rehabilitation therapy

**For citation.** Ageeva E.S., Korsunskaya L.L., Larina N.V., Biryukova E.A., Chuprina L.A., Gurtovaya A.K., Orehova L.S. Features of Metabolism and the Potential Role of Neurotrophic Factors of the Brain in the Rehabilitation Process. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2023, vol. 15, no. 4, pp. 370-394. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-370-394

## **Введение**

В течение последних десятилетий большое внимание во многих исследованиях уделяется роли нейротрофических факторов (НТФ) в патогенезе повреждений и восстановительном процессе в головном мозге [1,2,7]. Изучалась функция НТФ при остром инсульте, черепно-мозговой травме, стрессе и других патологических состояниях головного мозга и была показана их значительная роль на всех этапах формирования и восстановления патологического очага в головном мозге [7].

В 2018-2022 г.г. в ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» проведена исследовательская работа по определению динамики НТФ в периферической крови на фоне реабилитационной терапии детей с детским церебральным параличом (ДЦП) с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК-экзокисть-2» [5,6]. Программно-аппаратный комплекс «НИМК-экзокисть-2» создан консорциумом в составе: НПО «Андроидная техника», РНИМУ имени Н.И. Пирогова и Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Коллективом сотрудников КФУ им. В.И. Вернадского была разработана методика реабилитации функции паретичной кисти у детей с ДЦП. В основе методики лежит принцип биологической обратной связи (БОС). Пациент располагается перед экраном компьютера и, получая сигнал с экрана, пытается разогнуть спастичную кисть из положения гиперфлексии. Компьютер получает информацию от электроэнцефалографических датчиков, расположенных на голове пациента, анализирует изменения ЭЭГ и по принципу БОС дает сигнал на экзоскелет кисти «разогнуть кисть». Таким образом, в процессе тренировок по разработанной нами методике уменьшается спастичность мышц-сгибателей кисти, увеличивается объем самостоятельных движений и, как главный результат, повышается спектр возможностей самообслуживания. Многие дети после курса тре-

нингов смогли впервые в жизни самостоятельно принимать пищу, одеваться, удерживать карандаш. Параллельно в процессе тренировок было отмечено и продемонстрировано при помощи специализированных шкал улучшение когнитивных функций, прежде всего внимания, эмоционального состояния пациентов. Дети и их родители в анкетах указывали, что облегчилось общение со сверстниками, улучшилась успеваемость в школе, психологическая обстановка в семье, в первую очередь вследствие появления у ребенка веры в свои возможности и позитивного отношения к прогнозу реабилитации.

Мы поставили задачу определения возможных нейрофизиологических и патогенетических механизмов, которые обусловили полученные позитивные изменения после курса тренировок на программно-аппаратном комплексе «НИМК-экзокость-2». Одним из путей достижения подобных эффектов предположили участие НТФ в данном процессе. Считается, что концентрация нейротрофинов в периферической крови коррелирует с их содержанием в центральной нервной системе, что позволяет рассматривать уровни НТФ в крови в качестве биомаркеров процессов нейропластичности, нейрогенеза и нейропротекции, а также ответа на проводимую терапию и предикторов ее эффективности [36]. Было продемонстрировано статистически значимое изменение ряда НТФ на 10-й день проведения восстановительного лечения. В частности, было зафиксировано снижение фактора роста головного мозга (BDNF); нейротрофинов NT-3, NT4/5; факторов роста фибробластов 1 и 2 (FGF-1 и FGF-2). Вместе с тем у детей с ДЦП из группы контроля уменьшение концентрации данных факторов было незначительным. Другие НТФ (фактор роста нервов (NGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF)) показали недостоверное изменение концентрации в периферической крови на 10-й день после курса реабилитации (табл. 1).

Вероятно, что статистически значимое падение содержания основных НТФ в периферической крови на фоне реабилитационного лечения параллельно с клинически продемонстрированным улучшением моторных и когнитивных функций у пациентов доказывает вовлеченность НТФ в процесс функциональной перестройки. Мы поставили целью в данной работе рассмотреть особенности продукции, метаболизма, механизмов действия нейротрофических факторов, которые могут объяснить возможность активного вовлечения основных НТФ в реабилитационный процесс у детей с ДЦП.

Таблица 1.

**Динамика содержания нейротрофических факторов в крови у детей с детским церебральным параличом после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса НИМК-экзокисть-2 (Ме (Q1; Q3))**

Показатель	Основная группа (n=52)		Группа контроля (n=25)	
	До	После	До	После
BDNF, пкг/мл	108,7 (77,7;140,7)	67,6*** (39,3;88,3)	124,3 (82,5;150,5)	117,8 (65,9; 147,0)
FGF 1, пкг/мл	16,3 (9,3;23,2)	9,6* (6,07;15,6)	12,5 (7,0; 25,8)	12,6 (8,1; 22,3)
FGF 2, пкг/мл	24,9 (20,1; 30,0)	16,6* (14,1;18,5)	24,1 (20,7; 28,7)	25,8 (20,1; 130,5)
NT3, пкг/мл	97,4 (77,8;123,9)	82,4*** (64,9;99,4)	103,2 (86,2;129,5)	99,7 (76,4;130,1)
NT4/5, пкг/мл	53,3 (35,2;66,9)	31,4*** (22,2;42,4)	39,7 (28,1;59,8)	36,4 (24,4;58,3)
NGF , пкг/мл	21,1 (13,3;28,6)	21,6 (12,6;26,9)	16,5 (12,8;25,1)	16,42 (10,5; 23,2)
IGF1, пкг/мл	0,20 (0,15;0,25)	0,21 (0,16;0,26)	0,18 (0,15; 0,25)	0,24 (0,19; 0,31)
GDNF , пкг/мл	1,56 (1,17; 2,11)	1,50 (1,28;206)	1,59 (1,19; 2,56)	1,64 (1,1; 2,33)
CNTF , пкг/мл	23,7 (19,6;30,3)	26,4 (20,4;34,9)	25,8 (19,4;30,8)	26,77 (23,3;35,2)

**Примечание.** \* – достоверные различия по сравнению со значением показателя до реабилитации ( $p < 0,01$ ), \*\* – достоверные различия по сравнению со значением показателя до реабилитации ( $p < 0,05$ ), \*\*\* – достоверные различия по сравнению со значением показателя до реабилитации ( $p < 0,001$ ).

### **Особенности продукции и метаболизма нейротрофических факторов.**

НТФ – низкомолекулярные белки, функцией которых является изменение и адаптация нейрогенеза в различные периоды онтогенеза. Все НТФ представлены двумя классами, один из них – собственно нейротрофины, другой - это нейротрофический фактор глиальных клеток [50]. Нейротрофины включают фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор головного мозга BDNF, нейротрофины NT-3, NT-4/5, NT-6, NT-7, фактор роста фибробластов FGF-1 и FGF-2, инсулиноподобный фактор роста IGF1, глиальный нейротрофический фактор GDNF, цилиарный нейротрофический фактор CNTF. Основной функцией НТФ является взаимодействие с системами нейротрансмиттеров, которые связаны с двигательными и когнитивными функциями [22].

НТФ локализованы в сердце, печени, почках, надпочечниках, селезенке, плаценте, скелетных мышцах, подчелюстных слюнных железах, в опухолях глиальной природы. Установлено, что высокая концентрация NGF определяется в глиальных клетках периферической и центральной нервной системы, наиболее высокий уровень характерен для астроцитов [31, 33]. Источниками нейротрофинов, кроме мозга, могут служить клетки крови, эндотелий сосудов, слюнные железы [45]. НТФ продуцируются не только нервными клетками, но также обнаруживаются в иммунных клетках, адипоцитах, эндокринных и эндотелиальных клетках, играя важную роль в интегративном функционировании этих биологических систем [32]. НТФ влияют на пластичность не только нервной ткани, но и мышц [45]. Особое значение нейротрофические факторы играют в метаболизме скелетной мускулатуры, а именно в процессах регенерации, формирования оптимальных путей иннервации, повышения чувствительности мышц к глюкозе [24, 40, 45].

Нейротрофины синтезируются в виде белков-предшественников, пронеуротрофинов. Под действием плазмина и/или металлопротеиназ пронеуротрофины переходят в их зрелую форму – нейротрофины [1]. Необходимо отметить, что в тканях, которые не являются нейрональными, происходит конститутивная секреция нейротрофинов. В нейрональных тканях секреция регулируемая и более характерна для пронеуротрофинов [16, 37]. Среди особенностей продукции необходимо отметить, что NGF продуцируется в нейронах. NT-3 функционально необходим для выживания и задержки созревания нейронов до стадии, когда нейрональные аксоны достигнут клеток-мишеней, и продуцируется NT-3 в эндотелиоцитах [13].

После созревания НТФ связываются рецепторами Trk - специальными тирозинкиназными рецепторами, через которые реализуются эффекты нейротрофинов [29]. Пронеуротрофины тоже обладают биологически активными свойствами, но при этом действуют через другие механизмы. Так например, BDNF связывается с рецептором TrkB, проBDNF – с p75NTR (p75), хотя возможен и кроссигналинг. Еще одной характерной особенностью является то, что пронеуротрофины и соответствующие им зрелые формы вызывают противоположные эффекты. ПроBDNF, взаимодействуя с рецептором p75NTR, оказывает проапоптотическое действие, ингибирует рост аксонов и дендритов, миграцию нейронов [11]. BDNF оказывает противоположный эффект на нейроны и способствует долговременной потенциации синаптической передачи.

BDNF экспрессируется в основном в гиппокампе [15, 43], связан с повышением пластичности нейронов, памятью и обучением [10, 44]. Иссле-

дования на крысах доказывают, что концентрация BDNF в плазме крови коррелирует с концентрацией в головном мозге, тем самым открывая перспективность для терапии с использованием механизмов проникновения нейротрофинов через гематоэнцефалический барьер в кровь [28]. Таким образом, концентрация BDNF в крови может отражать динамику его содержания в мозге, а значит иметь маркерное значение для различной церебральной патологии [34].

NT-3 вызывает удлинение и ветвление двигательных аксонов [30], а его пронейротрофиновая форма имеет низкое сродство к рецептору p75. Наблюдения за изменением концентрации NT-3 демонстрируют, что его концентрация снижается при болезни Альцгеймера, но при этом повышается уровень пронейротрофинов [17].

**Механизм действия НТФ** осуществляется через внутриклеточные системы передачи сигналов в ядро при взаимодействии с рецепторами [8, 38]. Выделяют два типа рецепторов к нейротрофинам, p75NTR и Trk. Низкоаффинный рецептор p75NTR (LNGFR) экспрессируется в нейрональных и ненейрональных клетках. Высокоаффинный рецептор Trk подразделяется на три подтипа: Trk-A, активируемый фактором роста нервов, Trk-B, с которым связываются BDNF и NT-4/5, и Trk-C, агонистом которого является NT-3 [49] (рис. 1).

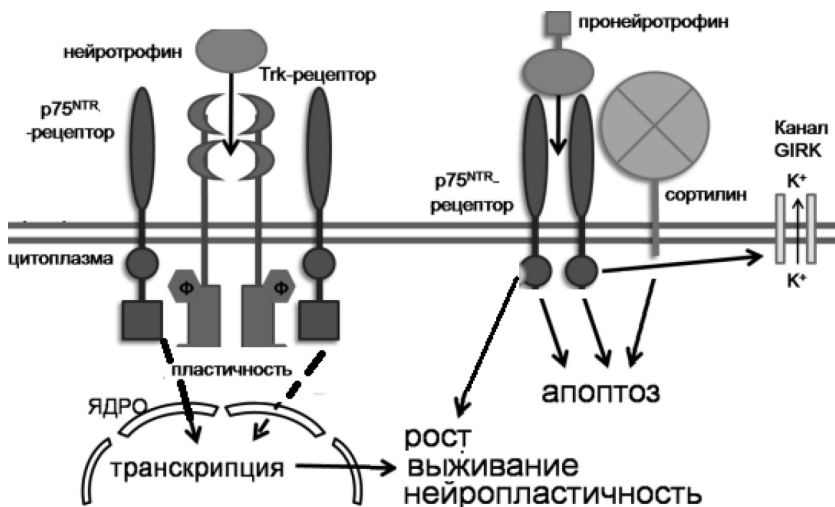


Рис. 1. Сигнальные каскады, запускаемые взаимодействием НТФ и их рецепторов. (Рудницкая Е.А., 2016 [8], с изменениями)

**TrkA** экспрессируется главным образом в сенсорных и симпатических нейронах периферической нервной системы (ПНС), спинном мозге, в мозжечке и в популяциях холинергических нейронов коры, перегородки и базальных отделов переднего мозга [9, 48]. **TrkB** экспрессируется почти всеми нейронами центральной нервной системы, а также астроцитами [14, 20]. Предполагается существование как минимум трех изоформ рецептора TrkB, связанных с разными сигнальными каскадами. **TrkC** присутствует на мембране нейронов и шванновских клеток мозжечка и коры головного мозга, а также на синаптических мембранах мотонейронов [26, 48], в спинном мозге и периферической нервной системе. Изменение соотношения TrkA/TrkB/TrkC модифицирует эффекты нейротропных факторов [7,51]. **p75NTR** секретируется нейронами и глиальными клетками ЦНС и ПНС [9].

Существует еще одна разновидность Trk-рецепторов - их укороченные формы. Для них характерна элиминация внутриклеточного тирозинкиназного домена, возникающая в результате альтернативного сплайсинга [39]. Укороченные формы Trk-рецепторов являются конкурентными ингибиторами FL-Trk-рецепторов: их связывание с соответствующими нейротрофинами снижает доступность лигандов для FL-Trk-рецепторов, а в результате их димеризации с полноразмерными рецепторами образуются нефункциональные гетеродимеры [19]. Укороченная форма рецептора TrkB может действовать как доминантно-негативный ингибитор передачи сигналов BDNF.

Функциональные взаимодействия с рецепторами осуществляют регуляторную деятельность: уровень BDNF снижается при взаимодействии с рецептором p75 [17] и усиливается при взаимодействии с TrkB. В тоже время p75 может играть роль ко-рецептора. Экспрессия p75 в определенных областях мозга изменяется в соответствии с циркадными ритмами [27].

Таким образом, сложное взаимодействие формирует функциональную сеть из белков НТФ и их рецепторов, эффективно регулирующих все этапы метаболизма нервной ткани.

**Особенности роста и метаболизма нервной ткани.** Предшественники нервных клеток образуются в ганглиях периферической нервной системы тремя перекрывающимися волнами. Первыми образуются предшественники афферентных нейронов проприо- и механорецепторов с миелинизированными аксонами. Вторыми появляются предшественники ноцицепторов и механорецепторов с немиелинизированными аксонами. Третьими возникают мультипотентные предшественники сенсорных ней-



ронов. Trk-рецепторы необходимы для развития различных типов сенсорных нейронов: TrkA-рецепторы требуются для развития ноцицепторов, TrkB-рецепторы – для механорецепторов, TrkC-рецепторы – для проприорецепторов.

Взаимодействие с нейротрофином приводит к димеризации и аутофосфорилированию Trk-рецептор запуску сигнальных каскадов. И, наоборот, в отсутствие лигандов TrkA- и TrkC-рецепторы конститутивно запускают механизм реализации программируемой клеточной гибели нейронов [42].

NGF преимущественно связывается с TrkA, активирует образование сигнальной эндосомы. Комплекс NT-3–TrkA распадается в кислой среде ранних эндосом. BDNF и NT4 связываются с TrkB, запускают три каскада реакций сигнальных путей, которые инициируются, соответственно, фосфолипазой C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ), фосфатидилинозитол-3-киназой (PI-3K) и митоген-активируемой протеинкиназой (MAPK). Их результатом действия является активация транскрипционного фактора и экспрессия генов-мишеней.

Способность к связыванию рецепторов с НТФ различна. Так, NT3 связывает три рецептора на поверхности клеток с TrkC и с меньшей аффинностью с TrkA [3, 4, 11]. Клетки, которые экспрессируют рецепторы, как LNGFR, так и Trk, могут иметь более высокую активность, поскольку для них характерна повышенная концентрация нейротрофина. Фактор NT-4/5 выступает в роли антагониста BDNF и конкурирует за взаимодействие с рецептором TrkB в головном мозге и в стриатуме. Изучается роль NT-4/5 в регуляции роста двигательных аксонов и процесса миелинизации [25].

Развивающиеся нейроны ганглия зависят от BDNF, NT3 и NT4, но не от NGF. Изучение различных комбинаций мышей с двойным нокаутом показало, что NT3 и NT4 действуют последовательно во время эмбрионального развития, а на более поздних стадиях происходит переключение на BDNF, кроме того существуют нейроны, зависящие только от NT3 или NT4.

Таким образом, в результате сложного каскада взаимодействий рецепторов и нейротрофинов (зрелых и проформ) происходит формирование «мажорных» НТФ с преобладающими эффектами, необходимыми для обеспечения наиболее значимых метаболических реакций для каждого момента жизнедеятельности организма. Нейроны, экспрессирующие TrkB, в одинаковой степени связываются как с BDNF, так и с NT4, активируя сигнальные каскады, необходимые для образования и восстановления нервно-мышечных тканей.

NGF повышает экспрессию молекул клеточной адгезии в нейронах, регулируя рост аксонов по направлению к клеткам-мишеням [13]. NT3

играет роль в фазе G1 клеточного цикла, точно так же, как это делают факторы роста, он может генерировать условия ограничения клеточного цикла, либо выйти в Go. Отсутствие NT3 приводит к преждевременному выходу клеток-предшественников из клеточного цикла, преждевременному созреванию нейронов и истощению пула нейрональных клеток-предшественников [38].

Различия в эффектах BDNF зависят не только от преобладания особой формы (proBDNF и mBDNF), но и механизмом доставки к нейронам. Быстрое и кратковременное повышение уровня BDNF ассоциировано с краткосрочными эффектами на синаптическую пластичность. Длительное повышение концентрации BDNF вызывает пролонгированную активацию рецепторов за счет реализации механизма рециркуляции сигнала к клеточной мембране. Взаимодействие BDNF с TrkB-рецептором также приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> за счет активации фосфолипазы C<sub>γ</sub>, в то время как отсутствие BDNF и/или лиганда TrkB-рецептора к апоптозу не приводит [42].

Еще один механизм регуляции нейрогенеза связан не с экспрессией НТФ, а с их активацией. При различных заболеваниях головного мозга и нервов может изменяться соотношение пронеуротрофины/зрелые нейротрофины [23], при этом содержание Trk-рецепторов снижается, а экспрессия p75NTR повышается [47].

Физическая нагрузка, гипертермия, гипоксия, акупунктурное воздействие, изменение пищевого рациона и другие внешние воздействия изменяют синтез НТФ [7], эффект является дозозависимым [16]. В результате регулярных физических воздействий или спортивной нагрузки НТФ изменяет качество и массу тела, снижает концентрацию глюкозы крови и инсулина. Подобные результаты повышения уровня BDNF были зарегистрированы у подростков с ожирением, которые занимались физической активностью на протяжении 6 месяцев [38]. Отмечается и формирование положительных воздействий BDNF на когнитивные и нейропротективные ответы [11, 20]. Эффекты высокой экспрессии BDNF происходят в ответ на выброс инсулиноподобного фактора роста, миокинов (ирисин и факторы роста фибробластов), лактат, активные формы кислорода [13, 15, 16, 46].

При остром стрессе также происходит увеличение продукции НТФ. Отмечено, что нарастание концентрации нейротрофинов происходит в течение 30–40 минут, но через 2–3 часа возвращается их исходный уровень [18]. Механизм связан с окислительным взрывом в ответ на повреждающее воздействие. BDNF стимулирует митохондриальный биогенез, активизи-

руя потребление кислорода и повышает антиоксидантную защиту [21]. Соотношение этих эффектов может быть отлично в мышцах по сравнению с клетками нервной системы [17]. В результате действия метаболитов за счет активации экспрессии и эпигенетических механизмов [21, 45]. В разных типах мышечных волокон гликолитических или окислительных в зависимости синтез НТФ отличается, что тоже может влиять на активацию синтетических процессов, например, за счет повышения уровня кальция в цитоплазме [7, 17]. Под влиянием физической нагрузки после различных видов тренировок увеличивается концентрация не только BDNF, но и других нейротрофинов (GDNF, NGF, NT3 и NT4/5) [22, 41].

### **Заключение**

Таким образом, возможности НТФ и особенности продукции, циркуляции и взаимосвязи между центральной и периферической нервной системой представляют собой метаболически замкнутую систему с тонкими механизмами регуляции уровней НТФ. Статистически значимое падение уровней НТФ на фоне реабилитационной терапии детей с ДЦП с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК-экзокисть-2» отражает активное вовлечение НТФ в данный процесс. Спектр биологических эффектов нейротрофических факторов позволяет рассматривать весь многокомпонентный механизм, происходящий в головном мозге в процессе функциональной перестройки как достаточный для реабилитационного восстановления.

**Заключение комитета по этике.** Исследование было проведено в соответствии с принципами положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board), одобрено комитетом по этике института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 53 от 06.12.2018).

**Информированное согласие.** Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Информация о спонсорстве.** Исследование поддержано грантом Российского научного фонда и Республики Крым № 22-15-20035, <https://rscf.ru/project/22-15-20035>.

*Список литературы*

1. Батышева Т. Т., Крапивкин А. И., Царегородцев А. Д. и др. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, №6. С. 7-15. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15>
2. Батышева Т. Т., Трепилец В. М., Климов Ю. А., Квасова О. В., Глазкова С. В. Современный взгляд на проблему детского церебрального паралича // Детская и подростковая реабилитация. 2016. Т. 2, №27. С. 5-9.
3. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Волкова А.А., Круглов С.В., Антипова Т.А., Серединин С.Б. Дипептидный миметик фактора роста нервов стимулирует нейрогенез и синаптогенез в гиппокампе и стриатуме взрослых крыс с фокальной церебральной ишемией // Acta Naturae (рускоязычная версия). 2019. Т.11.3 (42). С.31–37.
4. Коробцов А.В., Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 235–241.
5. Корсунская Л.Л., Ларина Н.В., Власенко С.В. Роль ростовых факторов и нейротрофического контроля в системе «мотонейрон-мышечное волокно» при детском церебральном параличе // Журнал неврологии и психиатрии. 2018. №1. С. 115-122.
6. Корсунская Л.Л., Савчук Е.О., Ларина Н.В., Фалалеев А.П., Савчук Е.А., Убейконь Д.А., Дворниченко А.В. Эффективность применения комбинированной методики «Неинвазивный интерфейс «Мозг – Компьютер – Экзоскелет кисти» в сочетании с ноотропной терапией в реабилитации детей с детским церебральным параличом // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15, №1. С. 58-61. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15012>
7. Крыжановская С.Ю., Запара М.А., Глазачев О.С. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала» (краткий обзор) // Вестник Международной Академии Наук (Русская секция). 2020. №1. С. 36-43.
8. Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А. Физиология нейротрофического обеспечения головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний // Вестн. Моск. Ун-та. сер. 16. Биология. 2016. № 4. С. 72-82.
9. Aboukassim T., Tong X.K., Tse Y.C., Wong T.P., Woo S.B., Neet K.E., Brahimi F., Hamel E., Saragovi H.U. Ligand-dependent TrkA activity in brain differentially affects spatial learning and long-term memory // Mol. Pharmacol., 2011, Vol. 80, №3, pp. 498–508.

10. Basiliou A., Yager J., Fehlings M.G. Neurological outcomes of animal models of uterine artery ligation and relevance to human intrauterine growth restriction: A systematic review // *Dev. Med. Child Neurol.*, 2015, Vol. 57, pp. 420–430. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12599>
11. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3 and NT4 // *Neurotrophic factors* / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014, pp. 3–15.
12. Bothwell M. Recent advances in understanding neurotrophin signaling // *F1000Res*, 2016, Vol. 5. N 1885, pp. 1–9.
13. Ceni C., Unsain N., Zeinieh M.P., Barker P.A. Neurotrophins in the regulation of cellular survival and death // *Neurotrophic factors* / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014, pp. 193–221.
14. Colombo E., Cordiglieri C., Melli G., Newcombe J., Krumbholz M., Parada L.F., Medico E., Hohlfeld R., Meinel E., Farina C. Stimulation of the neurotrophin receptor TrkB on astrocytes drives nitric oxide production and neurodegeneration // *J. Exp. Med.* 2012. Vol. 209. N 3, pp. 521–535.
15. Coupé B., Dutriez-Casteloot I., Breton C., Lefèvre F., Mairesse J., Dickes-Coopman A., Silhol M., Tapia-Arancibia L., Lesage J., Vieau D. Perinatal undernutrition modifies cell proliferation and brain-derived neurotrophic factor levels during critical time-windows for hypothalamic and hippocampal development in the male rat // *J. Neuroendocrinol.*, 2009, Vol. 21, pp.40–48. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01806.x>
16. Cuello A.C., Bruno M.A., Bell K.F. NGF-cholinergic dependency in brain aging, MCI and Alzheimer's disease // *Curr. Alzheimer Res.*, 2007, Vol. 4. N 4, pp. 351–358.
17. De Assis G. G., Gasanov E. V., de Sousa M. B.C., Kozacz A., Murawska-Cialowicz E. Brain Derived Neurotrophic Factor, a Link of Aerobic Metabolism to Neuroplasticity // *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society (NLM (Medline)*, 2018, Vol. 9, pp. 823.
18. De la Rosa, A., Solana, E., Corpas, R. et al. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B // *Scientific Reports*, 2019, vol. 9 (1), pp. 1–11.
19. Deinhardt K., Chao M.V. Trk Receptors // *Neurotrophic factors* / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014, pp. 103–119.
20. Dekkers M.P.J., Nikolettou V., Barde Y.A. Death of developing neurons: New insights and implications for connectivity // *J. Cell Biol.*, 2013, Vol. 203. N 3, pp. 385–393.
21. Di Liegro C.M., Schiera G., Proia P., Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. *Genes*. 2019; vol.10, pp.720.

22. Domínguez-Sánchez M.A., Bustos-Cruz R.H., Velasco-Orjuela G.P., Quintero A.P. et al. Acute Effects of High Intensity, Resistance, or Combined Protocol on the Increase of Level of Neurotrophic Factors in Physically Inactive Overweight Adults: The BrainFit Study // *Front. Physiol.*, 2018, Vol. 9, pp. 741.
23. Espinet C., Gonzalo H., Fleitas C., Menal M.J., Egea J. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a neurotrophic approach // *Curr. Drug. Targets*, 2015, Vol. 16. N 1, pp. 20–30.
24. Fielder G.C., Yang T., Razdan M., Yan Li. et al. The GDNF Family: A Role in Cancer? // *Neoplasia*, 2018, Vol. 20 (1), pp. 99–117.
25. Guo W., Li Y., Sun C. et al. Neurotrophin-4 induces myelin protein zero expression in cultured Schwann cells via the TrkB/PI3K/Akt/mTORC1 pathway // *Anim. Cells Syst. (Seoul)*, 2017, Vol. 21, N 2, pp. 84–92.
26. Hess D.M., Scott M.O., Potluri S., Pitts E.V., Cisterni C., Balice-Gordon R.J. Localization of TrkC to Schwann cells and effects of neurotrophin-3 signaling at neuromuscular synapses // *J. Comp. Neurol.*, 2007, Vol. 501. N 4, pp. 465–482.
27. Ishii T., Mann G.E. When and how does brain-derived neurotrophic factor activate Nrf2 in astrocytes and neurons? // *Neural. Regen. Res.*, 2018, Vol.13, N.5, pp. 803–804.
28. Karege F., Schwald M., Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain platelets // *Neurosci. Lett.*, 2002, Vol. 328, N 3, pp. 261–264.
29. Karpova N.N. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity // *Neuropharmacology*, 2014, Vol. 76, pp. 709–718.
30. Keefe K.M., Sheikh I.S., Smith G.M. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury // *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, Vol.18, N 3, pp. 548.
31. Kojima D., Nakamura T., Banno M., Umemoto Y., Kinoshita T., Ishida Y., Tajima F. Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males // *International Journal of Hyperthermia*, 2018, Vol. 34, N.6, pp. 834–839.
32. Krey F. C., Stocchero B.A., Creutzberg K.C., Heberle B.A., T.S. Gantes, Xiang L., Wei W., Kluwe-Schiavon B., Viola T.W. Neurotrophic Factor Levels in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis *Front. 2021* // *Sec. Pediatric Neurology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.643576>
33. Kwasniewska M., Kostka T., Jegier A. et al. Regular physical activity and cardiovascular biomarkers in prevention of atherosclerosis in men: a 25-year prospective cohort study // *BMC Cardiovasc Disord.* 2016, Vol. 16, pp. 65.
34. Levada O., Cherednichenko N. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): neurobiology and marker value in neuropsychiatry // *Likars'ka sprava*. 2015. P. 15-25.

35. Li X., Zhao Q., Wei W., Lin Q., Magnan C., Emami M.R., et al. The DNA modification N6-methyl-2'-deoxyadenosine (m6dA) drives activity-induced gene expression and is required for fear extinction // *Nat Neurosci.* 2019, Vol. 22, pp.534–44. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0339-x>
36. Lopresti A.L., Maker G.L., Hood S.D., Drummond P.D. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2014. Vol. 48, pp. 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.017>
37. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction // *Neurotrophic factors.* Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 223–250.
38. Marmigère F., Carroll P. Neurotrophin signalling and transcription programmes interactions in the development of somatosensory neurons. *Neurotrophic factors.* Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 329–353.
39. Menn B., Timsit S., Represa A., Mateos S., Calothy G., Lamballe F. Spatiotemporal expression of noncatalytic TrkC NC2 isoform during early and late CNS neurogenesis: a comparative study with TrkC catalytic and p75NTR receptors // *Eur. J. Neurosci.* 2000. Vol. 12. N 9. P. 3211–3223.
40. Minnone G., De Benedetti F., BracciLaudiero L. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response // *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18 (5). P. 1028.
41. Naghibzadeh M., Ranjbar R., Tabandeh M.R., Habibi A. Effects of Two Training Programs on Transcriptional Levels of Neurotrophins and Glial Cells Population in Hippocampus of Experimental Multiple Sclerosis // *Int. J. Sports Med.* 2018, Vol. 39. P. 604–612.
42. Nikolettou V., Lickert H., Frade J.M., Rencurel C., Giallonardo P., Zhang L., Bibel M., Barde Y.A. Neurotrophin receptors TrkA and TrkC cause neuronal death whereas TrkB does not // *Nature.* 2010. Vol. 467. N 7311. P. 59–63.
43. Ninomiya M., Numakawa T., Adachi N., Furuta M., Chiba S., Richards M., Shibata S., Kunugi H. Cortical neurons from intrauterine growth retardation rats exhibit lower response to neurotrophin BDNF // *Neurosci. Lett.* 2010. Vol. 476. P. 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.03.082>
44. Pascual-Mancho J., Pintado-Recarte P., C. Morales-Camino J., Romero-Román C., Hernández-Martin C., Bravo C., Bujan J., Alvarez-Mon M., Ortega M.A., León-Luis J.D. Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Cord Blood from Growth Restricted Fetuses with Doppler Alteration Compared to Adequate for Gestational Age Fetuses // *Medicina (Kaunas),* 2022, Vol. 58, N 2, pp.178. <https://doi.org/10.3390/medicina58020178>

45. Pinho R. A., Aguiar A. S., Radák Z. Effects of resistance exercise on cerebral redox regulation and cognition: An interplay between muscle and brain // *Antioxidants*. 2019. Vol. 8 (11). P. 529.
46. Porcher C., Hatchett C., Longbottom R.E., McAinch K., Sihra T.S., Moss S.J., Thomson A.M., Jovanovic J.N. Positive feedback regulation between  $\gamma$ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptor signaling and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release in developing neurons // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. N 24. P. 21667–21677.
47. Puglielli L. Aging of the brain, neurotrophin signaling, and Alzheimer's disease: is IGF1-R the common culprit? // *Neurobiol. Aging*. 2008. Vol. 29. N 6. P. 795–811.
48. Quartu M., Serra M.P., Manca A., Follesa P., Ambu R., Del Fiacco M. High affinity neurotrophin receptors in the human pre-term newborn, infant, and adult cerebellum // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2003. Vol. 21. N 6. P. 309–320.
49. Rafieva L.M., Gasanov E.V. Neurotrophin propeptides: biological functions and molecular mechanisms // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2016. Vol. 17. N 4. P. 298–305.
50. Sampaio TB, Savall AS, Gutierrez MEZ, Pinton S. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's diseases: implications for pathogenesis and therapy // *Neural Regen Res.* 2017. Vol. 12. Pp.549–557. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.205084>
51. Walsh J.J., D'Angiulli A., Cameron J.D. et al. Changes in the Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Associated with Improvements in Diabetes Risk Factors after Exercise Training in Adolescents with Obesity: The HEARTY Randomized Controlled Trial // *Neural Plast.* 2018. 7169583.

### **References**

1. Batysheva T. T., Krapivkin A. I., Tsaregorodtsev A. D. et al. Reabilitaciya detej s porazheniem central'noj nervnoj sistemy [Rehabilitation of children with lesions of the central nervous system]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* /Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2017, vol. 62, no. 6, pp. 7-15. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15>.
2. Batysheva T. T., Trepilets V. M., Klimov Yu. A., Kvasova O. V., Glazkova S. V. Sovremennyy vzglyad na problemu detskogo cerebral'nogo paralicha [A modern view on the problem of cerebral palsy]. *Detskaya i podrostkovaya reabilitaciya* [Child and adolescent rehabilitation], 2016, vol. 2, no. 27, pp. 5-9.
3. Gudasheva T.A., Povarnina P.Yu., Volkova A.A., Kruglov S.V., Antipova T.A., Seredenin S.B. Dipeptidnyj mimetik faktora rosta nervov stimuliruet nejrogenez i sinaptogenez v gippokampe i striatume vzroslyh krys s fokal'noj cerebral'noj



- ishemiej [A dipeptide mimetic of nerve growth factor stimulates neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampus and striatum of adult rats with focal cerebral ischemia]. *Acta Naturae*, 2019, vol.11.3 (42), pp. 31–37.
4. Korobtsov A.V., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu. Charakteristika nejrotrofinov i ih lokalizaciya v neokortekse krys pri ostroj eksperimental'noj ishemii [Characteristics of neurotrophins and their localization in the neocortex of rats in acute experimental ischemia]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie* [Bulletin of new medical technologies. Electronic edition], 2018, no. 4, pp. 235–241.
  5. Korsunskaya L.L., Savchuk E.O., Larina N.V., Falaleev A.P., Savchuk E.A., Ubeikon D.A., Dvornichenko A.V. Effektivnost' primeneniya kombinirovannoj metodiki «Neinvazivnyj interfejs «Mozg – Komp'yuter – Ekzoskelet kisti» v sochetanii s nootropnoj terapije v rehabilitacii detej s detskim cerebral'nym paralichom [The effectiveness of the combined technique “Non-invasive interface” Brain - Computer - Hand Exoskeleton “in combination with nootropic therapy in the rehabilitation of children with cerebral palsy]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus], 2020, vol. 15, no. 1, pp. 58-61. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15012>
  6. Korsunskaya L.L., Larina N.V., Vlasenko S.V. Rol' rostovych faktorov i nejrotroficheskogo kontrolya v sisteme «motonejron-myshechnoe volokno» pri detskom cerebral'nom paraliche [The role of growth factors and neurotrophic control in the “motor neuron-muscle fiber” system in cerebral palsy]. *ZHurnal neurologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 2018, no. 1, pp. 115-122.
  7. Kryzhanovskaya S.Yu., Zapara M.A., Glazachev O.S. Nejrotrofiny i adaptaciya k sredovym stimulam: vozmozhnosti rasshireniya «terapevticheskogo potenciala» (kratkij obzor) [Neurotrophins and adaptation to environmental stimuli: opportunities to expand the “therapeutic potential” (brief review)]. *Vestnik Mezhdunarodnoj Akademii Nauk (Russkaya sekciya)* [Bulletin of the International Academy of Sciences (Russian section)], 2020, no. 1, pp. 36-43.
  8. Rudnitskaya E.A., Kolosova N.G., Stefanova N.A. Fiziologiya nejrotroficheskoe obespechenie golovnogogo mozga v ontogeneze i pri razvitii nejrodegenerativnyh zabelevanij [Physiology, neurotrophic provision of the brain in ontogeny and during the development of neurodegenerative diseases]. *Vestn. Moscow University. ser. 16. Biology*, 2016, no. 4, pp. 72-82.
  9. Aboukassim T., Tong X.K., Tse Y.C., Wong T.P., Woo S.B., Neet K.E., Brahimi F., Hamel E., Saragovi H.U. Ligand-dependent TrkA activity in brain differentially affects spatial learning and long-term memory. *Mol. Pharmacol.*, 2011, vol. 80, no. 3, pp. 498–508.

10. Basilio A., Yager J., Fehlings M.G. Neurological outcomes of animal models of uterine artery ligation and relevance to human intrauterine growth restriction: A systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2015, vol. 57, pp. 420–430. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12599>
11. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3 and NT4 // Neurotrophic factors / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014, pp. 3–15.
12. Bothwell M. Recent advances in understanding neurotrophin signaling. *F1000Res*, 2016, vol. 5, no. 1885, pp. 1–9.
13. Ceni C., Unsain N., Zeinieh M.P., Barker P.A. Neurotrophins in the regulation of cellular survival and death. *Neurotrophic factors* / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014, pp. 193–221.
14. Colombo E., Cordiglieri C., Melli G., Newcombe J., Krumbholz M., Parada L.F., Medico E., Hohlfeld R., Meinel E., Farina C. Stimulation of the neurotrophin receptor TrkB on astrocytes drives nitric oxide production and neurodegeneration. *J. Exp. Med.*, 2012, vol. 209, no. 3, pp. 521–535.
15. Coupé B., Dutriez-Casteloot I., Breton C., Lefèvre F., Mairesse J., Dickes-Coopman A., Silhol M., Tapia-Arancibia L., Lesage J., Vieau D. Perinatal undernutrition modifies cell proliferation and brain-derived neurotrophic factor levels during critical time-windows for hypothalamic and hippocampal development in the male rat. *J. Neuroendocrinol.*, 2009, vol. 21, pp. 40–48. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01806.x>
16. Cuello A.C., Bruno M.A., Bell K.F. NGF-cholinergic dependency in brain aging, MCI and Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.*, 2007, vol. 4, no. 4, pp. 351–358.
17. De Assis G. G., Gasanov E. V., de Sousa M. B.C., Kozacz A., Murawska-Cialowicz E. Brain Derived Neurotrophic Factor, a Link of Aerobic Metabolism to Neuroplasticity. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2018, vol. 9, pp. 823.
18. De la Rosa, A., Solana, E., Corpas, R. et al. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9 (1), pp. 1–11.
19. Deinhardt K., Chao M.V. Trk Receptors. *Neurotrophic factors* / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014, pp. 103–119.
20. Dekkers M.P.J., Nikolettou V., Barde Y.A. Death of developing neurons: New insights and implications for connectivity. *J. Cell Biol.*, 2013, vol. 203, no. 3, pp. 385–393.
21. Di Liegro C.M., Schiera G., Proia P., Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. *Genes*, 2019, vol.10, p. 720.

22. Domínguez-Sánchez M.A., Bustos-Cruz R.H., Velasco-Orjuela G.P., Quintero A.P. et al. Acute Effects of High Intensity, Resistance, or Combined Protocol on the Increase of Level of Neurotrophic Factors in Physically Inactive Overweight Adults: The BrainFit Study. *Front. Physiol.*, 2018, vol. 9, p. 741.
23. Espinet C., Gonzalo H., Fleitas C., Menal M.J., Egea J. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a neurotrophic approach. *Curr. Drug. Targets*, 2015, vol. 16, no. 1, pp. 20–30.
24. Fielder G.C., Yang T., Razdan M., Yan Li. et al. The GDNF Family: A Role in Cancer? *Neoplasia*, 2018, vol. 20 (1), pp. 99–117.
25. Guo W., Li Y., Sun C. et al. Neurotrophin-4 induces myelin protein zero expression in cultured Schwann cells via the TrkB/PI3K/Akt/mTORC1 pathway. *Anim. Cells Syst. (Seoul)*, 2017, vol. 21, no. 2, pp. 84–92.
26. Hess D.M., Scott M.O., Potluri S., Pitts E.V., Cisterni C., Balice-Gordon R.J. Localization of TrkC to Schwann cells and effects of neurotrophin-3 signaling at neuromuscular synapses. *J. Comp. Neurol.*, 2007, vol. 501, no. 4, pp. 465–482.
27. Ishii T., Mann G.E. When and how does brain-derived neurotrophic factor activate Nrf2 in astrocytes and neurons? *Neural. Regen. Res.*, 2018, vol. 13, no. 5, pp. 803–804.
28. Karege F., Schwald M., Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain platelets. *Neurosci. Lett.*, 2002, vol. 328, no. 3, pp. 261–264.
29. Karpova N.N. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. *Neuropharmacology*, 2014, vol. 76, pp. 709–718.
30. Keefe K.M., Sheikh I.S., Smith G.M. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 3, pp. 548.
31. Kojima D., Nakamura T., Banno M., Umemoto Y., Kinoshita T., Ishida Y., Tajima F. Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males. *International Journal of Hyperthermia*, 2018, vol. 34, no. 6, pp. 834–839.
32. Krey F. C., Stocchero B.A., Creutzberg K.C., Heberle B.A., T.S. Gantes, Xiang L., Wei W., Kluwe-Schiavon B., Viola T.W. Neurotrophic Factor Levels in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis Front. 2021. *Sec. Pediatric Neurology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.643576>
33. Kwasniewska M., Kostka T., Jegier A. et al. Regular physical activity and cardiovascular biomarkers in prevention of atherosclerosis in men: a 25-year prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.*, 2016, vol. 16, p. 65.
34. Levada O., Cherednichenko N. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): neurobiology and marker value in neuropsychiatry. *Likars'ka sprava*, 2015, pp. 15-25.

35. Li X., Zhao Q., Wei W., Lin Q., Magnan C., Emami M.R., et al. The DNA modification N6-methyl-2'-deoxyadenosine (m6dA) drives activity-induced gene expression and is required for fear extinction. *Nat Neurosci.*, 2019, vol. 22, pp. 534–44. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0339-x>
36. Lopresti A.L., Maker G.L., Hood S.D., Drummond P.D. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2014, vol. 48, pp. 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.017>
37. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Neurotrophic factors*. Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014, pp. 223–250.
38. Marmigère F., Carroll P. Neurotrophin signalling and transcription programmes interactions in the development of somatosensory neurons. *Neurotrophic factors*. Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014, pp. 329–353.
39. Menn B., Timsit S., Represa A., Mateos S., Calothy G., Lamballe F. Spatiotemporal expression of noncatalytic TrkC NC2 isoform during early and late CNS neurogenesis: a comparative study with TrkC catalytic and p75NTR receptors. *Eur. J. Neurosci.*, 2000, vol. 12, no. 9, pp. 3211–3223.
40. Minnone G., De Benedetti F., Bracci Laudiero L. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response. *Int J Mol Sci.*, 2017, vol. 18 (5), 1028.
41. Naghibzadeh M., Ranjbar R., Tabandeh M.R., Habibi A. Effects of Two Training Programs on Transcriptional Levels of Neurotrophins and Glial Cells Population in Hippocampus of Experimental Multiple Sclerosis. *Int. J. Sports Med.*, 2018, vol. 39, pp. 604–612.
42. Nikolettou V., Lickert H., Frade J.M., Rencurel C., Giallonardo P., Zhang L., Bibel M., Barde Y.A. Neurotrophin receptors TrkA and TrkC cause neuronal death whereas TrkB does not. *Nature*, 2010, vol. 467, no. 7311, pp. 59–63.
43. Ninomiya M., Numakawa T., Adachi N., Furuta M., Chiba S., Richards M., Shibata S., Kunugi H. Cortical neurons from intrauterine growth retardation rats exhibit lower response to neurotrophin BDNF. *Neurosci. Lett.*, 2010, vol. 476, pp. 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.03.082>
44. Pascual-Mancho J., Pintado-Recarte P., C. Morales-Camino J., Romero-Román C., Hernández-Martin C., Bravo C., Bujan J., Alvarez-Mon M., Ortega M.A., León-Luis J.D. Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Cord Blood from Growth Restricted Fetuses with Doppler Alteration Compared to Adequate for Gestational Age Fetuses. *Medicina (Kaunas)*, 2022, vol. 58, no. 2, p. 178. <https://doi.org/10.3390/medicina58020178>

45. Pinho R. A., Aguiar A. S., Radák Z. Effects of resistance exercise on cerebral redox regulation and cognition: An interplay between muscle and brain. *Antioxidants*, 2019, vol. 8 (11), p. 529.
46. Porcher C., Hatchett C., Longbottom R.E., McAinch K., Sihra T.S., Moss S.J., Thomson A.M., Jovanovic J.N. Positive feedback regulation between  $\gamma$ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptor signaling and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release in developing neurons. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 24, pp. 21667–21677.
47. Puglielli L. Aging of the brain, neurotrophin signaling, and Alzheimer's disease: is IGF1-R the common culprit? *Neurobiol. Aging.*, 2008, vol. 29, no. 6, pp. 795–811.
48. Quartu M., Serra M.P., Manca A., Follesa P., Ambu R., Del Fiacco M. High affinity neurotrophin receptors in the human pre-term newborn, infant, and adult cerebellum. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2003, vol. 21, no. 6, pp. 309–320.
49. Rafieva L.M., Gasanov E.V. Neurotrophin propeptides: biological functions and molecular mechanisms. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2016, vol. 17, no. 4, pp. 298–305.
50. Sampaio TB, Savall AS, Gutierrez MEZ, Pinton S. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's diseases: implications for pathogenesis and therapy. *Neural Regen Res.*, 2017, vol. 12, pp. 549–557. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.205084>
51. Walsh J.J., D'Angiulli A., Cameron J.D. et al. Changes in the Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Associated with Improvements in Diabetes Risk Factors after Exercise Training in Adolescents with Obesity: The HEARTY Randomized Controlled Trial. *Neural Plast*, 2018, 7169583.

### **ВКЛАД АВТОРОВ**

**Агеева Е.С.:** концептуализация статьи, интерпретация результатов, подготовка текста статьи, редактирование.

**Корсунская Л.Л.:** общее руководство направлением исследования, интерпретация результатов, подготовка текста статьи, редактирование.

**Ларина Н.В.:** лабораторные исследования, интерпретация результатов, подготовка текста статьи.

**Бирюкова Е.А.:** лабораторные исследования, морфометрические измерения, анализ результатов, подготовка текста статьи.

**Чуприна Л.А.:** лабораторные исследования, морфометрические измерения, подготовка текста статьи.

**Гуртовая А.К.:** лабораторные исследования, морфометрические измерения, подготовка текста статьи.

**Орехова Л.С.:** лабораторные исследования, морфометрические измерения, подготовка текста статьи.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Elizaveta S. Ageeva:** conceptualization of the article, interpretation of the results, preparation of the text of the article, editing.

**Larisa L. Korsunskaya:** general management of the direction of the research, interpretation of the results, preparation of the text of the article, editing.

**Natalia V. Larina:** laboratory studies, interpretation of the results, preparation of the text of the article.

**Elena A. Biryukova:** laboratory studies, morphometric measurements, analysis of the results, preparation of the text of the article.

**Lyubov A. Chuprina:** laboratory studies, morphometric measurements, preparation of the text of the article.

**Anna K. Gurtovaya:** laboratory studies, morphometric measurements, preparation of the text of the article.

**Liliia S. Orekhova:** laboratory research, morphometric measurements, preparation of the text of the article.

**ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ**

**Агеева Елизавета Сергеевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»*

*пр-т Вернадского, 4, г. Симферополь, Республика Крым, 295007, Российская Федерация*

*ageevaeliz@rambler.ru*

**Корсунская Лариса Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»*

*пр-т Вернадского, 4, г. Симферополь, Республика Крым, 295007, Российская Федерация*

*neurocrimea@mail.ru*

**Ларина Наталья Валериевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»*

*пр-т Вернадского, 4, г. Симферополь, Республика Крым, 295007,  
Российская Федерация  
n.v.larina@mail.ru*

**Бирюкова Елена Александровна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

*пр-т Вернадского, 4, г. Симферополь, Республика Крым, 295007,  
Российская Федерация  
biotema@mail.ru*

**Чуприна Любовь Алексеевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

*пр-т Вернадского, 4, г. Симферополь, Республика Крым, 295007,  
Российская Федерация  
chuprinalubov@yandex.ru*

**Гуртовая Анна Константиновна** ассистент кафедры биологии медицинской, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

*пр-т Вернадского, 4, г. Симферополь, Республика Крым, 295007,  
Российская Федерация  
gurtovayanna@mail.ru*

**Орехова Лилия Сергеевна**, ведущий специалист научно-клинического центра «Технологии здоровья и реабилитации»

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»  
пр-т Вернадского, 4, г. Симферополь, Республика Крым, 295007,  
Российская Федерация  
lili\_psy@mail.ru*

**DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Elizaveta S. Ageeva**, MD, Head of the Department of Medical Biology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky  
*V.I. Vernadsky Crimean Federal University*  
*4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation*  
*ageevaeliz@rambler.ru*  
*SPIN-code: 9958-7298*  
*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-2965>*  
*Researcher ID: Q-4704-2016*  
*Scopus Author ID: 39361073400*

**Larisa L. Korsunskaya**, MD, PhD, Head of the Neurology and Neurosurgery Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky  
*V.I. Vernadsky Crimean Federal University*  
*4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation*  
*SPIN-code: 2000-6251*  
*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>*  
*Researcher ID: AAG-9238-2019*  
*Scopus Author ID: 57200699705*

**Natalia V. Larina**, MD, PhD, Associate Professor of the Neurology and Neurosurgery Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky  
*V.I. Vernadsky Crimean Federal University*  
*4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation*  
*n.v.larina@mail.ru*  
*SPIN-code: 2804-2806*  
*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6996-4823>*

**Elena A. Biryukova**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy  
*V.I. Vernadsky Crimean Federal University*  
*4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation*  
*biotema@mail.ru*



*SPIN-code: 8625-5389*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2628-0923>*

*ResearcherID: K-2158-2016*

*Scopus Author ID: 57224579779*

**Lyubov A. Chuprina**, MD, PhD, Assistant of the Neurology and Neurosurgery Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University*

*4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation*

*chuprinalubov@yandex.ru*

*SPIN-code: 9680-8984*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-4892-3934>*

**Anna K. Gurtovaya**, Assistant of the Department of Medical Biology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University*

*4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation*

*gurtovayanna@mail.ru*

*SPIN-code: 9345-4107*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-1166>*

*ResearcherID: AAE-7888-2022*

*Scopus Author ID: 57482445000*

**Liliia S. Orekhova**, Leading Specialist, Scientific and Clinical Center “Health and Rehabilitation Technologies”

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University*

*4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation*

*lili\_psy@mail.ru*

*SPIN-code: 5885-4536*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0353-641X>*

*ResearcherID: AAP-2586-2021*

*Scopus Author ID: 57217158015*

Поступила 27.10.2022

После рецензирования 23.12.2022

Принята 10.01.2023

Received 27.10.2022

Revised 23.12.2022

Accepted 10.01.2023