

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

РОЛЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ХОДЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Корсунская Л.Л., Агеева Е.С., Ларина Н.В.

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме

Результаты исследования динамики концентрации нейротрофических факторов (НТФ) в крови пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) после применения методики «неинвазивный интерфейс мозг-компьютер-экзокисть» с биологической обратной связью продемонстрировали снижение уровня НТФ на 10-й день после проведения реабилитационных тренингов, что сопровождалось улучшением двигательных, когнитивных функций и эмоционального статуса пациентов. При этом различные НТФ продемонстрировали разный уровень изменения концентрации. Проведен анализ литературы, посвященной механизмам влияния НТФ на процессы нейропластичности. В обзоре представлены результаты исследований механизмов влияния НТФ на различные функции мозга и способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Анализ данных литературы свидетельствует об активном вовлечении НТФ в механизмы функциональной перестройки и их возможной роли в восстановлении двигательной активности у детей с ДЦП, положительном влиянии на когнитивные функции и эмоциональный статус.

Ключевые слова: нейротрофические факторы, детский церебральный паралич, восстановительная терапия, экзокисть

Для цитирования: Корсунская Л.Л., Агеева Е.С., Ларина Н.В. Роль нейротрофических факторов в ходе восстановительной терапии у пациентов с детским церебральным параличом. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(5):23–30. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-23-30

Для корреспонденции: Корсунская Л.Л., e-mail: neurocrimea@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информация об авторах:

Корсунская Л.Л., <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>, e-mail: neurocrimea@mail.ru

Агеева Е.С., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Ларина Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-6996-4823>, e-mail: n.v.larina@mail.ru

THE ROLE OF NEUROTROPHIC FACTORS DURING REHABILITATION THERAPY IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY

Korsunskaya L.L., Ageeva E.S., Larina N.V.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Abstract

Blood concentration of neurotrophic factors (NTF) in patients with cerebral palsy after the use of the “non-invasive brain-computer-exohand interface” technique demonstrated a decrease in the level of NTFs on the 10th day after rehabilitation training, which was accompanied by an improvement in motor, cognitive functions and emotional status of patients. Moreover, different NTFs demonstrated different levels of concentration changes. The literature base about influence of NTFs on the mechanisms of neuroplasticity was analyzed. The review presents the results of studies on the therapeutic targets of NTFs and their different abilities to penetrate the blood-brain barrier, which apparently explains their participation in the processes of neuroplasticity. Analysis of literature data indicates the active involvement of NTF in the mechanisms of functional restructuring and their possible role in restoring motor activity in children with cerebral palsy, positive effect on cognitive functions and emotional status.

Key words: neurotrophic factors, cerebral palsy, rehabilitation therapy, exohand

For citation: Korsunskaya L.L., Ageeva E.S., Larina N.V. The role of neurotrophic factors during rehabilitation therapy in patients with cerebral palsy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):23–30. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-23-30

For correspondence: Korsunskaya L.L., e-mail: neurocrimea@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation and Republic of Crimea grant 22-15-20035. <https://rscf.ru/project/22-15-20035>

Information about authors

Korsunskaya L.L., <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>, e-mail: neurocrimea@mail.ru

Ageeva E.S., <https://orcid.org/0000-0003-3770-2965>, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Larina N.V., <https://orcid.org/0000-0002-6996-4823>, e-mail: n.v.larina@mail.ru

Сокращения: ДЦП — детский церебральный паралич; НИМК — неинвазивный интерфейс мозг-компьютер; НТФ — нейротрофические факторы; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; НТФГМ — нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)); НТ — нейротрофин (neurotrophin (NT)); ФРФ — фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor (FGF)); ЦНТФ — цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor (CNTF)), ФРН — фактор роста нервов (nerve growth factor (NGF)); ИФР — инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor (IGF)); ГНТФ — глиальный нейротрофический фактор (glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)); MeSH — Medical Subject Headings.

Введение. Детский церебральный паралич является значимой медико-социальной проблемой. Несмотря на то, что существующие в настоящее время методы лечения не позволяют полностью восстановить структуру и функции поврежденных участков мозга, реабилитация нарушенных функций при детском церебральном параличе (ДЦП) является хотя и сложной, но вполне реальной задачей, учитывая потенциально высокую способность коры головного мозга ребенка к спонтанной или индуцированной реорганизации нейрональных сетей [1,2]. Большое значение имеет поиск новых реабилитационных методик, которые позволят пациентам данной категории уменьшить проявления спастичности в конечностях, увеличить силу в них и расширить объем имеющихся навыков. В последние годы в реабилитационном лечении детей с ДЦП применяется терапия с использованием различных видов роботизированной техники и технологий, основанных на принципе формирования внешней цепи биологической обратной связи. Так, в основе инновационной методики восстановительного лечения «неинвазивный интерфейс мозг-компьютер» лежит теория создания устойчивых связей между неповрежденными участками мозга при помощи роботизированных устройств, компенсирующих нарушенные моторные и сенсорные функции организма. Ранее нами было показано, что применение комбинированной методики «неинвазивный интерфейс мозг — компьютер — экзоскелет кисти (НИМК-экзокисть)» (производители комплекса — НПО «Андроидная техника», РНИМУ имени Н.И. Пирогова и Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН) в реабилитации детей с ДЦП по разработанной нами программе приводит к снижению спастичности мышц, повышению объема движений в паретичной кисти, расширению навыков самообслуживания. Важным положительным клиническим эффектом является одновременное эмоциональное улучшение, причем как у пациентов, так и у родителей, а также когнитивная положительная динамика, выразившаяся, в первую очередь, в повышении устойчивости внимания. Данные эффекты приводили к социальной адаптации детей в детских коллективах, школе, семье, повышению

успеваемости и появлению уверенности в своих силах, веры в будущее [1].

Нами была выдвинута гипотеза, объясняющая вышеуказанные эффекты, согласно которой в ходе реабилитационных тренировок включаются механизмы нейропластичности и нейрорепарации, «спящие» до начала курса реабилитации, и одним из ведущих звеньев в указанном процессе является участие нейротрофических факторов (НТФ). Концентрация ряда факторов (нейротрофический фактор головного мозга (НТФГМ), нейротрофин — 3 (НТ-3), нейротрофин — 4/5 (НТ-4/5), фактор роста фибробластов (ФРФ-1 и ФРФ-2)) в венозной крови была снижена у детей с ДЦП на 10-й день после курса тренировок с использованием программно-аппаратного комплекса «НИМК-экзокисть-2». Снижение составило 41% для НТ-4/5 и ФРФ-1, 38% для НТФГМ, 33% для ФРФ-2, 16% для НТ-3. В то же время фактор роста нервов (ФРН), инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), глиальный нейротрофический фактор (ГНТФ) и цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ) не продемонстрировали достоверного изменения концентрации. У детей из группы сравнения, в лечении которых не был использован комплекс «НИМК-экзокисть-2», изменение концентрации НТФ выявлено не было [1].

Важными являются вопросы, позволяющие определить причины изменения концентрации различных НТФ в периферической крови в ответ на проводимую терапию. Во-первых, необходимо понимать, способны ли НТФ пересекать ГЭБ. Во-вторых, необходимо объяснить дифференцированность вовлечения НТФ в восстановительный процесс в зависимости от их функциональной роли.

Важно отметить, что вопрос соотношения концентрации НТФ в плазме крови и в структурах мозга — ключевой для данного анализа, так как изменение концентрации НТФ в периферической крови при возможности пересечения ими гематоэнцефалического барьера дает право говорить об их участии в механизмах восстановления. К сожалению, прижизненное определение корреляции изменения концентрации НТФ в различных структурах головного мозга с изменением сыровоточного содержания таковых при проведении терапевтических и реабилитационных мероприятий *in vivo*, что позволило бы с полной уверенностью говорить о степени вовлеченности НТФ в процесс функционального восстановления, не представляется возможным. Все работы, посвященные изучению динамики содержания НТФ, могут полагаться на временное соотношение и соответствие клинических результатов и биохимических сдвигов концентрации НТФ в периферической крови.

В связи с вышесказанным важным является патогенетическое обоснование участия НТФ в процессе многокомпонентной функциональной перестройки на основе имеющихся на сегодняшний день данных. Изучение изменения содержания НТФ в периферической крови после курса восстановительных тренировок у детей с ДЦП ранее не проводилось,

поэтому в нашей работе мы проанализировали данные различных предыдущих исследований *in vitro* и *in vivo*, позволяющие ответить на поставленные вопросы и обосновать полученные результаты.

Цель работы — анализ данных литературы, посвященной механизмам влияния НТФ на процессы нейропластичности. В обзоре представлены результаты исследований механизмов влияния НТФ на различные функции мозга и способности НТФ проникать через ГЭБ.

Материал и методы. Поиск и обзор результатов исследований был проведен на основании использования критериев PRISMA, 2020 [3]. Для систематического обзора публикаций использовали базы данных PubMed, Medline, Web of Science, eLibrary.Ru и КиберЛенинка (далее в статье будет применено общее название «базы данных»). Поиск проводили среди публикаций, представленных на русском и английском языках, период поиска — с 1 января 1990 г. по 31 декабря 2023 г. Для поиска информации в eLibrary.Ru и КиберЛенинке были использованы ключевые слова: «детский церебральный паралич», «нейротрофические факторы», для поиска словосочетаний при запросе словосочетание заключали в кавычки. Так, в случае eLibrary.Ru поиск посредством доступной на сайте опции «расширенный поиск» проводился с внесением в диалоговое окно сочетания слов «детский церебральный паралич» и «нейротрофические факторы». Дополнительно использовались термины «гематоэнцефалический барьер» (brain-blood barrier), названия отдельных НТФ.

В базе данных PubMed/Medline поиск проводился по терминам словаря предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и ключевым словам (Cerebral Palsy и Neurotrophic Factors).

Для повышения эффективности поиска при комбинировании MeSH и ключевых слов использовались операторы «или» (любое из ключевых слов), «и» (совокупность всех ключевых слов). Для поиска в базе данных Web of Science применение MeSH, как это возможно в PubMed/Medline, не предусмотрено. Были использованы аналогичные англоязычные ключевые слова с операторами «или» (любое из ключевых слов).

При поиске публикаций с использованием различных баз данных часть фильтров в них была идентичной. Дополнительными фильтрами лимитировали поиск исследований, изучавших детей в возрасте до 1 года и старше 18 лет. В базе данных Web of Science кроме используемых ключевых слов, ограничивали поиск типом публикации, используя фильтр «статья». В базе данных eLibrary.Ru в диалоговом окне «где искать?» поиск определяли следующими критериями: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» определяли как «статьи в журналах». Дополнительными критериями поиска служили параметры «искать с учетом морфологии» и «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru». В базе данных «КиберЛенинка» использовали критерии поиска — ключевые слова на русском языке.

Поэтапный алгоритм поиска исследований, соответствующих теме обзора, представлен на рис. 1.

НТФ и гематоэнцефалический барьер. Вопрос соотношения уровней НТФ в головном мозге и периферической крови напрямую зависит от возможности прохождения ими ГЭБ.

НТФ образуются не только в головном мозге, но и в других тканях-мишенях, свое действие осуществляют через внутриклеточные системы передач

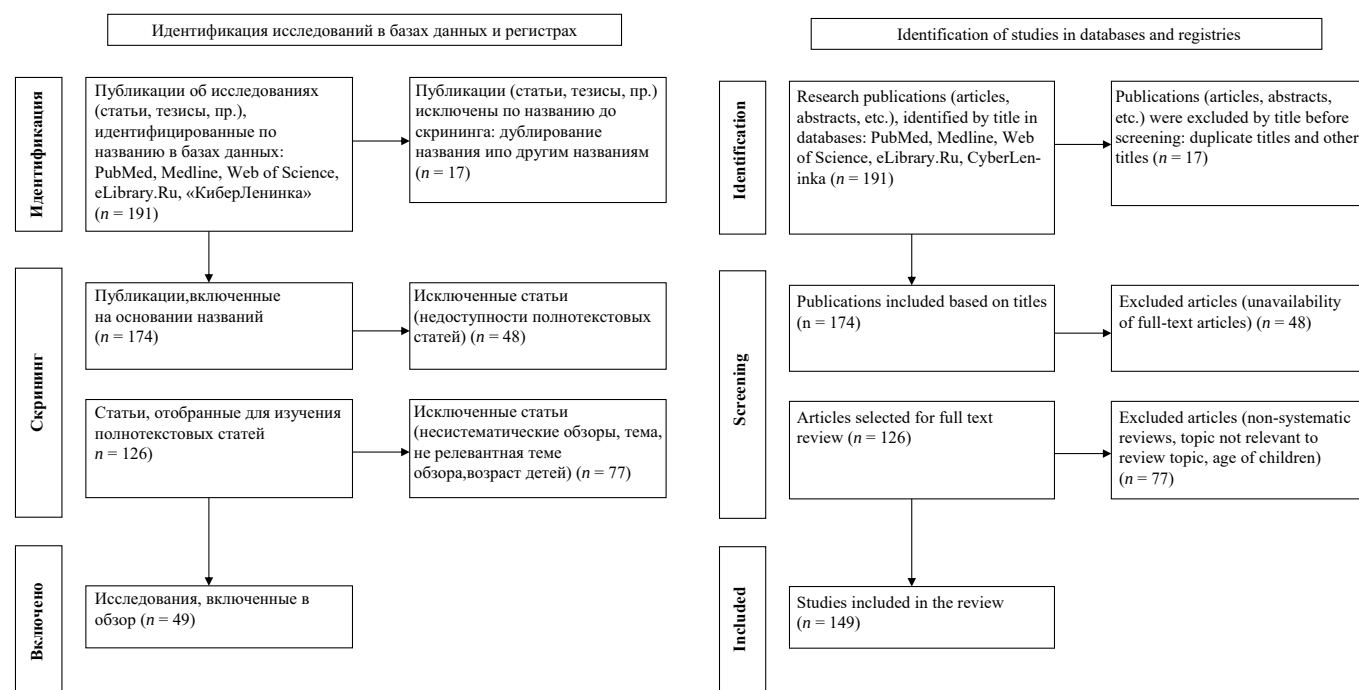


Рис. 1. Блок-схема алгоритма поиска публикаций (использован макет PRISMA) [3]
Fig. 1. Block diagram of the publication search algorithm (PRISMA layout was used) [3]

при взаимодействии с рецепторами, показывая широкий спектр биологических эффектов [4]. Динамика их образования и содержания в периферической крови свидетельствует как об утилизации тканями, так и о степени проникновения через ГЭБ. Долгое время считалось, что крупные молекулы плохо проникают через защитные механизмы плотных контактов. Однако, в последние годы появились работы на животных, в которых проникновение нейротрофинов через ГЭБ оценивалось при помощи радиоактивных изотопов, и данная возможность была продемонстрирована [5–11].

Имеются сообщения о положительной корреляции между уровнями периферического белка НТФГМ и его уровнями в головном мозге у грызунов, что позволяет полагать, что периферические уровни НТФГМ могут отражать уровни НТФГМ в головном мозге. Методом меченых изотопов была исследована способность НТФГМ пересекать ГЭБ. НТФГМ оставался в крови до 60 минут после внутривенного введения и имел ранний и быстрый приток в мозг с признаками агрегации. К 10-й минуте большая часть НТФГМ, секвестрированного корой головного мозга, была связана с паренхимой, а не с эндотелиальными клетками, демонстрируя прохождение через ГЭБ. После интрацеребровентрикулярной инъекции отток BDNF из мозга в кровь происходил со скоростью, сходной со скоростью реабсорбции спинномозговой жидкости, и не было обнаружено признаков самоторможения. Авторами был сделан вывод о том, что интактный НТФГМ в периферическом кровообращении активно пересекает ГЭБ, и существует мощная транспортная система, обеспечивающая его диффузию [5]. Исследования на животных также показали, что уровни циркулирующего НТФГМ связаны с уровнями данного нейротрофина в ткани гиппокампа, снова демонстрируя, что показатель его концентрации в крови может быть потенциальным маркером уровня в головном мозге [6]. Ряд работ показывает, что ФРН в меньшей степени проникает через ГЭБ [7].

Пептиды ФРФ в головном мозге регулируют множество метаболических, поведенческих и компенсаторных процессов. Являясь multifunctionalными пептидами, присутствующими с пространственно-временными вариациями в нейронах, глиии и микроциркуляторном русле ЦНС, ФРФ играют жизненно важную роль в развитии мозга, поддержании его структурной целостности и прогрессировании некоторых нейродегенеративных заболеваний. Пептиды ФРФ-1 (кислые) и ФРФ-2 (основные) могут проникать через три основных транспортных интерфейса в ЦНС: через ГЭБ, сосудистое сплетение и эпендимальную стенку. Проникновение экзогенного ФРФ через ГЭБ может быть ускоренным для усиления нейропротекции во время ишемии и травмы, а также для стимуляции нейрогенеза [8].

Показана возможность проникновения ИФР-1 из крови в мозг, фиксируя изотопы в мозге после периферического введения [9]. Те же авторы в другой работе показали, что ЦНТФ быстро проникает

через ГЭБ со скоростью проникновения (K_i) $4,60 (\pm 0,78) \times 10^{-4}$ мл/г·мин, что значительно быстрее, чем у использованного в данной работе контроля (99mTc-альбумина). Таким образом, результаты исследований показывают, что ЦНТФ насыщается при транспорте через ГЭБ из крови в головной мозг [10].

Проницаемость ГЭБ различается у отдельных нейротрофинов. Проведено сравнение проницаемости различных нейротрофических факторов (ФРН, НТ-3 и НТ-5) через ГЭБ у здоровых взрослых крыс путем количественного определения произведения коэффициента проницаемости на площадь поверхности (PS) после поправки на остаточную плазму, объема (V_p), занимаемого белком в капиллярном русле эндоневрия или различных отделах мозга. В канюлированные плечевые вены и артерию вводили болюсную инъекцию с использованием белка, йодированного двумя радиоактивными изотопами йода ($I-125$ vs $I-131$), для раздельного определения значений PS и V_p . Вымывание из плазмы показало уменьшение периода полувыведения в следующем порядке: НТФГМ < НТ-3 < ЦНТФ < ФРН. Таким образом, доказано, что члены семейства нейротрофинов могут пересекать ГЭБ мышей *in vivo* и достигать паренхимы головного мозга, причем степень и скорость пенетрации различаются [11].

Проанализированы результаты исследований, которые могут объяснить дифференцированность изменения концентрации НТФ, полученную в нашей работе. Имеются данные, показывающие в экспериментах на животных с мечеными изотопами, что наиболее отреагировавшие в нашем исследовании нейротрофины НТФГМ, ФРФ-1/2, НТ-3/4 могут проникать через ГЭБ. В то же время, по имеющим те же свойства пересечения ГЭБ ЦНТФ, ИФР-1 мы не получили достоверной динамики. Необходимо подчеркнуть, что подобных исследований немного, а сравнительные работы по степени и скорости их проникновения единичны и не охватывают всего спектра молекул.

Влияние НТФ на изучаемые функции. Нельзя исключить, что функциональные особенности и различия нейротрофинов также играют роль в их дифференцированном реагировании. В процессе тренировок наиболее существенная положительная динамика отмечалась в трех функциональных системах: двигательной, когнитивной и эмоциональной сферах. Имеется доказательная база возможности вовлечения нейротрофинов НТФГМ, ФРФ-1, ФРФ-2, НТ-3, НТ-4/5 в перестройку данных систем.

Исследования, касающиеся связи нейротрофинов с двигательными функциями, ограничены. Тем не менее, в ряде работ продемонстрировано влияние основных НТФ и на моторную кору, и на нисходящие пути [12–22].

В обзорной статье [12] показано, что каждый из нейротрофинов может способствовать в разной степени выживанию очищенных моторных нейронов *in vitro*. Интересно и важно, что в этой работе

подчеркнуто, что ФРН продемонстрировал наименьший эффект.

До недавнего времени считалось, что результаты исследований отражают функциональную избыточность, то есть существовала концепция, согласно которой любой двигательный нейрон имеет доступ к множеству трофических факторов *in vivo*. Подтверждением этого факта может считаться то, что подавляющее большинство моторных нейронов у мышей, лишенных какого-либо одного из НТФ, не было повреждено. Однако новые данные убедительно свидетельствуют о том, что разные пулы моторных нейронов зависят от разных трофических факторов, и что существует большое разнообразие этой зависимости [13].

Нейропротекторные эффекты НТФГМ распространяются на кортикоспинальную двигательную систему. Lu P. и соавт. обнаружили, что пересадка секретирующих НТФГМ фибробластов в аспирационное поражение участка коры увеличивает выживаемость двигательных нейронов в спинном мозге [14]. Нейропротекторные эффекты НТФГМ также наблюдались в первичной моторной коре после поражения спинного мозга на уровне Th9 и трансплантации мезенхимальных стволовых клеток, сконструированных для секреции НТФГМ [15]. Исследования влияния НТФГМ-секретирующих клеток в месте повреждения показывают, что его защитное действие может осуществляться на большом расстоянии. Это наиболее убедительно продемонстрировано в исследовании, в котором были обнаружены нейропротекторные эффекты в пирамидных нейронах макаки-резус, когда клетки, секретирующие НТФГМ и НТ-3, были имплантированы в место повреждения С7 (расстояние от тела клетки кортикоспинального тракта в коре у макаки-резус до места повреждения — около 10 см) [16]. Через 6 мес. после введения НТФГМ и НТ-3 в зону повреждения С7 исследователи обнаружили как локальные эффекты указанных факторов на рост аксонов, так и дистанционные эффекты факторов роста, отражающиеся в значительном снижении атрофии крупных пирамидных нейронов в первичной моторной коре, вызванной аксонотомией. Дополнительное исследование на модели грызунов показало, что НТФГМ в большей степени, чем НТ-3, опосредует дистанционную защиту нейронов кортикоспинального тракта в мозге. Таким образом, поврежденные нейронные системы ЦНС имеют способность реагировать на введение факторов роста у приматов, как способствуя локальному росту аксонов и предотвращая дегенерацию нейронов, вызванную повреждением, так и на расстоянии. Авторы полагают, что дистанционные кортикальные эффекты спинально вводимых факторов роста могут «подготавливать» нейрон к ответу на экспериментальные методы терапии, способствуя аксональной пластичности и регенерации.

На сегодняшний день НТ-3 является единственным выделенным нейротрофином, который с высокой аффинностью связывается с рецептором TrkC, который экспрессируют нейроны кортикоспинального

тракта. Считается, что содержание НТ-3 является наиболее высоким при формировании ЦНС. Уровни мРНК НТ-3 в ЦНС значительно выше во время развития плода, а затем постепенно снижаются до уровня взрослого [17]. В развивающемся организме данные нейротрофины синтезируются клеткой-мишенью кортикоспинального тракта (например, мышечным веретеном), диффундируют по направлению к нейрону и связываются с молекулами рецепторов на его поверхности, что приводит к активному росту аксона; в результате аксон достигает клетки-мишени, устанавливая с ней синаптический контакт.

У взрослых крыс локальная инъекция НТ-3 в поврежденный спинной мозг увеличивала спраутинг и регенеративное коллатеральное прорастание перерезанного кортикоспинального тракта [18].

Основные трофические эффекты ФРН наблюдаются в сенсорных нейронах малого диаметра, и клинические испытания были сосредоточены на таких проблемах, как диабетическая или ВИЧ-ассоциированная невропатия. Испытания фазы II с использованием рекомбинантного ФРН человека были многообещающими, с улучшениями, наблюдаемыми в сенсорных компонентах неврологических шкал и среднесуточной оценке боли [19, 20]. В то же время интересным является факт, что в одной работе антагонисты ФРН продемонстрировали положительные результаты после повреждения спинного мозга [21], и в одной — при боковом амиотрофическом склерозе [22].

Передача сигналов НТФГМ/TrkB является ключевым регулятором синаптической пластичности в ЦНС, связанной с когнитивными функциями. НТФГМ и его высокоаффинный рецептор TrkB экспрессируются в кортикальной и гиппокампальной областях и играют важную роль в обучении и памяти. Как показал ряд исследований, ослабленная передача сигналов НТФГМ/TrkB является важнейшей причиной снижения когнитивных функций, связанных и с нормальным старением, и с различными заболеваниями. Система НТФГМ/TrkB может быть многообещающей терапевтической мишенью для лечения когнитивной дисфункции [23].

В 2020 г. был опубликован Кокрановский обзор, оценивающий важность циркулирующих в крови нейротрофинов для когнитивных функций мозга [24]. В исследовании M.F. Egan и соавт. и в других работах было показано, что люди с вариантом гена, который детерминирует неэффективное использование НТФГМ, могут демонстрировать нарушения когнитивных функций. Показано (с использованием функциональной МРТ, МРТ-спектроскопии, введения флюоресцентных белков), что данные эффекты связаны с нарушением функционирования и активации нейронов гиппокампа [25, 26]. Точно так же взрослые с определенными вариантами гена *NTRK3*, кодирующего рецептор с высоким родством к НТ-3, имеют несовершенную микроструктуру белого вещества [27] и демонстрируют сниженную активацию правого гиппокампа во время выполнения задачи кодирования изображения [28], и это дало основание

полагать, что потенциальные негативные изменения НТ-3 могут неблагоприятно влиять на структуру и когнитивные функции мозга.

Важным является вопрос возможного участия НТФ в формировании положительной эмоциональной реакции ребенка в процессе проводимых тренингов. Необходимо подчеркнуть, что неврологический дефицит присутствовал в жизни ребенка с ДЦП в течение многих лет и неизбежно сформировал у пациента и родственников ощущение безысходности и обреченности по отношению к функциональной неполноценности руки. В процессе тренингов многие дети впервые в жизни научились самостоятельно одеваться, принимать пищу, рисовать. Мы полагаем, что, спровоцировав в процессе тренингов ситуацию «острого стресса», мы смогли вызвать значительный эмоциональный всплеск, который также способствовал положительному эффекту проводимой реабилитации. Влияние НТФ на формирование эмоций и их антидепрессантный эффект были показаны в значительном числе работ [29–40].

НТФГМ относится к молекулам, которые могут играть важную роль в модулировании настроения [29, 30]; аналогичный эффект имеют ФРФ-1 и ФРФ-2 [31]. НТФГМ и серотонинергическая система взаимодействуют друг с другом в ЦНС и совместно модулируют мозговые процессы, играя значимую роль в патогенезе тревоги, депрессии, а также нарушении когнитивных функций у человека [32, 33]. Прямое введение НТФГМ в гиппокамп и средний мозг [34, 35] показало эффекты, подобные антидепрессантам. Несмотря на гетерогенность исследований, во многих работах показано, что уровни НТФГМ в сыворотке в целом ниже у пациентов с депрессией [36–39].

Считается, что НТ-3 играет роль в нейробиологических процессах, связанных с аффективными и тревожными расстройствами. НТ-3 является потенциальной фармакологической мишенью для расстройств настроения из-за его воздействия на моноаминовые нейротрансмиттеры, регуляцию синаптической пластичности и нейрогенеза, усиление передачи сигналов НТФГМ и модуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Есть доказательства того, что существуют ключевые посттранскрипционные РНК-регуляторы гена рецептора нейротрофина-3 при тревожных расстройствах [40].

Необходимо подчеркнуть, что все НТФ в различной степени участвуют в рассмотренных выше функциях, однако у каждого из них имеются свои конкретные механизмы влияния, и вовлеченность их в процессы регуляции различных функциональных систем мозга неодинакова. Таргетная функциональная направленность различных факторов могла иметь значение в дифференцированности динамики их содержания в ходе тренингов.

Ниже приведены литературные данные, которые могут объяснить, почему некоторые из НТФ не показали динамики их концентрации в ходе восстановительного лечения пациентов.

Не отреагировавший достоверным изменением концентрации в ходе нашей работы ИФР-1, называемый также соматомедином, является важнейшим эндокринным посредником действия соматотропного гормона [41]. Он участвует в эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции процессов роста. Уровень ИФР-1 в крови коррелирует также с уровнем половых стероидов и тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, инсулина [42], была показана роль ИФР-1 в старении организма [43]. Если говорить о возможном терапевтическом действии, то синтетический аналог ИФР-1 утвержден для лечения нарушений роста [44].

ЦНТФ — гипоталамический нейропептид, который является мощным фактором выживания нейронов и олигодендроцитов и может иметь значение для уменьшения разрушения тканей во время воспалительных процессов. ЦНТФ участвует в формировании зрительно-нервного аппарата глаза. Также было показано, что ЦНТФ экспрессируется костными клетками и снижает активность костеобразующих клеток (остеобластов) [45]. Не ожидаемыми оказались результаты исследования на людях, посвященного изучению полезности ЦНТФ для лечения заболеваний двигательных нейронов (бокового амиотрофического склероза). Препарат не улучшил мышечный контроль, при этом ЦНТФ вызывал неожиданную и значительную потерю веса у испытуемых. Считается, что ЦНТФ действует подобно лептину на уровне гипоталамуса, может снижать потребление пищи, не вызывая сигналов голода и связанных с ними стрессовых реакций, участвует в регуляции массы жировой ткани [46].

Главной функцией ГНТФ считается поддержание и выживание дофаминовых нейронов, он может защищать nigrostriарные дофаминергические нейроны в моделях болезни Паркинсона у грызунов и обезьян [47]. В 2019 г. Бристольский университет опубликовал результаты пятилетнего клинического испытания на пациентах, страдающих болезнью Паркинсона, в ходе которого хирурги ввели в череп каждого из 41 участника порт, через который ГНТФ вводился в поврежденную область напрямую. Результаты двойного слепого исследования, в котором половина участников была случайным образом распределена для получения регулярных инфузий ГНТФ, а другая половина — инфузий плацебо, не показали статистически значимой разницы между группой активного лечения и теми, кто получал плацебо, но подтвердили воздействие на поврежденные клетки головного мозга. Обсуждения дизайна и нюансов дальнейших исследований возможности применения НТФ при нейродегенеративных заболеваниях продолжаются в ряде научных центров с обнадеживающей перспективой [48]. ГНТФ также необходим для развития кишечной нервной системы, печени, мочеточников и почек, для сперматогенеза [49, 50].

Заключение. Анализ механизма действия ряда НТФ (НТФГМ, НТ-3, НТ-4/-5, ФРФ-1 и ФРФ-2) и способности пересечения ими ГЭБ подтверждает возможность их участия в процессах функциональной

перестройки при восстановительном лечении пациентов с ДЦП. Литературные данные также дают основание полагать, что функциональное восстановление после других повреждающих факторов, таких как ЧМТ, инсульт, инфекционный процесс и др., может проходить с аналогичным вовлечением НТФ, играющих существенную роль в восстановительном процессе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ларина Н.В., Гордиенко А.И., Корсунская Л.Л., Химич Н.В. Роль нейротрофических факторов в процессе реабилитации детей с детским церебральным параличом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):12–19. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-12-19>
2. Larina N.V., Gordienko A.I., Korsunskaya L.L., Khimich N.V. The role of neurotrophic factors in the rehabilitation of children with cerebral palsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):12–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-12-19>
3. Соколова М.Г., Алексеева Т.М., Лобзин С.В., Демешонков В.С., Никишина О.А., Ульянова Н.В. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014;6(3):75–81 Режим доступа <https://cyberleninka.ru/article/n/neyrotroficheskie-factory-perspektivy-primeneniya-v-klinicheskoy-nevrologii>. M.G. Sokolova, T.M. Alekseeva, S.V. Lobzin, V.S. Demeshonok, O.A. Nikishina, N.V. Ulyanova. Prospects of application of neurotrophic factors in clinical neurology. *Mechnikov North-West State Medical University Bulletin*, 2014;6(3):75–81 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyrotroficheskie-factory-perspektivy-primeneniya-v-klinicheskoy-nevrologii>
4. Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л., Кондратьева И.В. Систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoring review: история, теория и практика. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(3): 210–222. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/227>. Kulakova Elena N., Nastaushcheva Tatjana L., Kondratjeva Inna V. Scoping Review Methodology: History, Theory and Practice. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(3):210–222. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/227>
5. Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:66. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066>
6. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998 Dec;37(12):1553–61. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00141-5)
7. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, Knudsen GM, Aznar S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14:347–353. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000738>
8. Xhima K, Aubert I. The therapeutic potential of nerve growth factor combined with blood-brain barrier modulation by focused ultrasound for neurodegenerative disorders. *Neural Regen Res*. 2021 Sep;16(9):1783–1785. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.306076>
9. Conrad Earl Johanson, John E. Donahue, Edward Stopa, Andrew Baird. Fibroblast Growth Factor And The Blood-Brain Barrier. In book: *Handbook of Biologically Active Peptides*, Second Edition, 2013, (pp.1449-1454) <https://doi.org/10.1016/B978-012369442-3/50205-1>
10. Pan W, Kastin AJ. Interactions of IGF-1 with the blood-brain barrier in vivo and in situ. *Neuroendocrinology*. 2000 Sep;72(3):171–8. <https://doi.org/10.1159/000054584>
11. Pan W, Kastin AJ, Maness LM, Brennan JM. Saturable entry of ciliary neurotrophic factor into brain. *Neurosci Lett*. 1999 Mar 19;263(1):69–71. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00083-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00083-x)
12. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 Mar;36(2):280–6. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(95\)00250-v](https://doi.org/10.1016/0169-328x(95)00250-v)
13. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
14. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):548. <https://doi.org/10.3390/ijms18030548>
15. Lu P, Blesch A, Tuszynski MH. Neurotrophism without neurotrophism: BDNF promotes survival but not growth of lesioned corticospinal neurons. *J Comp Neurol*. 2001 Aug 6;436(4):456–70. <https://doi.org/10.1002/cne.1080>
16. Sasaki M, Radtke C, Tan AM, Zhao P, Hamada H, Houkin K, Honmou O, Kocsis JD. BDNF-hypersecreting human mesenchymal stem cells promote functional recovery, axonal sprouting, and protection of corticospinal neurons after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2009 Nov 25;29(47):14932–41 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2769-09.2009>
17. Brock JH, Rosenzweig ES, Blesch A, Moseanko R, Havton LA, Edgerton VR, Tuszynski MH. Local and remote growth factor effects after primate spinal cord injury. *J Neurosci*. 2010 Jul 21;30(29):9728–37. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1924-10.2010>
18. Maisonnier PC, Belluscio L, Squinto S, Ip NY, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD. Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*. 1990 Mar 23;247(4949 Pt 1):1446–51. <https://doi.org/10.1126/science.247.4949.1446>
19. Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, Barde YA, Schwab ME. Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion. *Nature*. 1994 Jan 13;367(6459):170–3. <https://doi.org/10.1038/367170a0>
20. Gao Z, Feng Y, Ju H. The Different Dynamic Changes of Nerve Growth Factor in the Dorsal Horn and Dorsal Root Ganglion Leads to Hyperalgesia and Allodynia in Diabetic Neuropathic Pain. *Pain Physician*. 2017 May;20(4):551–561. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NDQxOA%3D%3D&journal=105>
21. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, Adornato BT, Singer EJ, Hollander H, Marra C, Rubin M, Cohen BA, Tucker T, Navia BA, Schifitto G, Katzenstein D, Rask C, Zaborski L, Smith ME, Shriver S, Millar L, Clifford DB, Karalnik JJ. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. AIDS Clinical Trials Group Team 291. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1080–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.5.1080>
22. Tep C., Lim T.H., Ko P.O., Getahun S., Ryu J.C., Goettl V.M., Massa S.M., Basso M., Longo F.M., Yoon S.O. Oral administration of a small molecule targeted to block proNGF binding to p75 promotes myelin sparing and functional recovery after spinal cord injury. *J. Neurosci*. 2013, 33, 397–410 doi: 10.1523/JNEUROSCI.0399-12.2013
23. Pehar M., Cassina P., Vargas M.R., Xie Y., Beckman J.S., Massa S.M., Longo F.M., Barbeito L. Modulation of p75-dependent motor neuron death by a small non-peptidyl mimetic of the neurotrophin loop 1 domain. *Eur. J. Neurosci*. 2006, 24, 1575–1580. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05040.x
24. Numakawa T., Odaka H. The Role of Neurotrophin Signaling in Age-Related Cognitive Decline and Cognitive Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 7726. <https://doi.org/10.3390/ijms23147726>
25. McPhee GM, Downey LA, Stough C. Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A sys-

- tematic review and meta-analysis. *Neurobiol Learn Mem.* 2020 Nov;175:107298. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107298>
25. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003 Jan 24;112(2):257–69. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00035-7)
26. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener* 2022;11,4. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>
27. Braskie MN, Kohannim O, Jahanshad N, Chiang MC, Barysheva M, Toga AW, Ringman JM, Montgomery GW, McMahon KL, de Zubicaray GI, Martin NG, Wright MJ, Thompson PM. Relation between variants in the neurotrophin receptor gene, NTRK3, and white matter integrity in healthy young adults. *Neuroimage* 2013;82:146–53. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.095>
28. Otnaess MK, Djurovic S, Rimol LM, Kulle B, Kähler AK, Jönsson EG, Agartz I, Sundet K, Hall H, Timm S, Hansen T, Callicott JH, Melle I, Werge T, Andreassen OA. Evidence for a possible association of neurotrophin receptor (NTRK3) gene polymorphisms with hippocampal function and schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2009;34:518–24 <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.03.011>
29. Sanwald, S, Montag, C, Kiefer M. Depressive Emotionality Moderates the Influence of the BDNF Val66Met Polymorphism on Executive Functions and on Unconscious Semantic Priming. *J Mol Neurosci* 2020;70, 699–712. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01479-x>
30. Quan R, Wu Z, Guo W, He L, Fang P, Gong P. The BDNF Val-66Met polymorphism impacts victim's moral emotions following interpersonal transgression. *Scand J Psychol.* 2021 Feb;62(1):7–12. <https://doi.org/10.1111/sjop.12678>
31. Yanlong Liu, Dongsheng Yu, Xiaofang Wang, Xiaohua Tan, Xianming Luo, Hongzhen Fan, Yimin Kang, Jian Xiao, Xiaokun Li, Fan Wang. Is Cerebrospinal Fluid Fibroblast Growth Factor 19 (FGF19) a mood regulator? *Neuropsychiatry* 2017;7(2):126–130 <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000187>
32. Cubillos S, Engmann O, Brancato A. BDNF as a Mediator of Antidepressant Response: Recent Advances and Lifestyle Interactions. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 21;23(22):14445. <https://doi.org/10.3390/ijms232214445>
33. Arosio B, Guerini FR, Voshaar RCO, Aprahamian I. Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? *Front Behav Neurosci.* 2021 Feb 12;15:626906. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.626906>
34. Deltheil T, Guiard BP, Guilloux JP, Nicolas L, Deloménie C, Repérant C, Le Maitre E, Leroux-Nicollet I, Benmansour S, Couderé F, David DJ, Gardier AM. Consequences of changes in BDNF levels on serotonin neurotransmission, 5-HT transporter expression and function: studies in adult mice hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008 Aug;90(2):174–83. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.09.018>
35. Allen AP, Naughton M, Dowling J, Walsh A, Ismail F, Shorten G, Scott L, McLoughlin DM, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT. *J Affect Disord.* 2015 Nov1;86:306–11. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.033>
36. Castrén E, Monteggia L M. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biological Psychiatry*: Volume 90, Issue 2, 15 July 2021, P. 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.008>
37. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, Yu S and Liu H. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front. Cell Neurosci.* 2020;14:82. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00082>
38. Miyanishi H, Nitta A. A Role of BDNF in the Depression Pathogenesis and a Potential Target as Antidepressant: The Modulator of Stress Sensitivity “Shati/Nat8l-BDNF System” in the Dorsal Striatum. *Pharmaceuticals.* 2021;14(9):889. <https://doi.org/10.3390/ph14090889>
39. Nazareth, A. M. BDNF, A Focus to Major Depression. *Open Journal of Psychology*, 2021;1(1):10–21. DOI: 10.31586/ojp.2021.161
40. De Miranda AS, de Barros JLV, Teixeira AL. Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety? *Expert Opin Ther Targets.* 2020 Dec;24(12):1225–1238. doi: 10.1080/14728222.2020.1846720
41. Al-Samerria S, Radovick S. The Role of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in the Control of Neuroendocrine Regulation of Growth. *Cells.* 2021;10(10):2664. <https://doi.org/10.3390/cells10102664>
42. Clemmons DR. Role of IGF-binding proteins in regulating IGF responses to changes in metabolism. *J Mol Endocrinol.* 2018 Jul;61(1):T139-T169. <https://doi.org/10.1530/JME-18-0016>
43. Vitale G, Pellegrino G, Vollery M, Hofland LJ. ROLE of IGF-1 System in the Modulation of Longevity: Controversies and New Insights From a Centenarians' Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Feb 1;10:27. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00027>
44. Mueller PL, Pritchett CE, Wiechman TN, Zharikov A, Hajnal A. Antidepressant-like effects of insulin and IGF-1 are mediated by IGF-1 receptors in the brain. *Brain Research Bulletin.* 2018;143:27–35. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.09.017>
45. Askmyr M, White KE, Jovic T, King HA, Quach JM, Maluenda AC, Baker EK, Smeets MF, Walkley CR, Purton LE. Ciliary neurotrophic factor has intrinsic and extrinsic roles in regulating B cell differentiation and bone structure. *Sci Rep* 2015;5:15529. <https://doi.org/10.1038/srep15529>
46. Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hajarunguru A, Corcoran TL, Murray JD, Thabet KE, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Apr 10;98(8):4652–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.061034298>
47. Cintrón-Colón AF, Almeida-Alves G, Boynton AM, Spitsbergen JM. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neuron. *Cell and Tissue Research.* 2020;382(1):47–56. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03287-6>
48. Manfredsson FP, Polinski NK, Subramanian T, Boulis N, Wakeman DR, Mandel RJ. The Future of GDNF in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2020 Dec 7;12:593572. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.593572>
49. Meir M, Burkard N, Ungewiß H, Diefenbacher M, Flemming S, Kannapin F, Germer CT, Schweinlin M, Metzger M, Waschke J, Schlegel N. Neurotrophic factor GDNF regulates intestinal barrier function in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2019 Jun 17;129(7):2824–2840. <https://doi.org/10.1172/JCI120261>
50. Tao L, Ma W, Wu L, Xu M, Yang Y, Zhang W, Sha W, Li H, Xu J, Feng R, Xue D, Zhang J, Dooley S, Seki E, Liu P, Liu C. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mediates hepatic stellate cell activation via ALK5/Smad signaling. *Gut.* 2019 Dec;68(12):2214–2227. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317872>