

# НЕЙРОТРОФИНЫ И АДАПТАЦИЯ К СРЕДОВЫМ СТИМУЛАМ: ВОЗМОЖНОСТИ РАСШИРЕНИЯ «ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА»\* (КРАТКИЙ ОБЗОР)

С. Ю. Крыжановская, М. А. Запара, О. С. Глазачев

Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

## Neurotrophins and Adaptation to Environmental Stimuli: Opportunities for Expanding «Therapeutic Capacity»\* (Mini-Review)

S. Yu. Kryzhanovskaya, M. A. Zapara, O. S. Glazachev

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Нейротрофины — большая группа полипептидов — эндогенных регуляторов развития (нейро- и саноптогенеза, нейропластичности) и регенерации нервной системы. Широкий спектр неврологических/нейродегенеративных и психических заболеваний связаны с их недостатком, что актуализирует развитие «нейротрофической терапии». На основе нейротрофинов разрабатываются и апробируются препараты направленного терапевтического влияния на нейрогенез. Однако возможна и нефармакологическая стимуляция их эндогенного синтеза, так как нейротрофины участвуют в адаптации организма к средовым стимулам различной природы, активируя функции памяти, внимания, когнитивные процессы. Важно понять какие методы и техники на основе направленного формирования прямых и перекрестных эффектов адаптации к повторяющимся экстремальным и субэкстремальным стрессорам в этом плане наиболее эффективны и как соотносить динамику содержания нейротрофинов в плазме крови с регенерацией тканей и с повышением психофизиологической стресс-устойчивости организма. В данном кратком обзоре мы пытались проанализировать и обобщить разрабатываемые подходы к расширению «терапевтического потенциала» нейротрофинов.

*Ключевые слова: нейротрофины, нейротрофический фактор, адаптация, нейрогенез.*

Neurotrophins are a large group of polypeptides — endogenous regulators of development (neuro- and sanoptogenesis, neuroplasticity) and regeneration of the nervous system. A wide range of neurological/neurodegenerative and mental diseases are associated with their deficiency, which actualizes the development of «neurotrophic therapy». Based on neurotrophins, drugs are being developed and tested for targeted therapeutic effects on neurogenesis. However, nonpharmacological stimulation of their endogenous synthesis is supposed and tested, since neurotrophins are involved in an organism's adaptation to environmental stimuli of various nature, activating the functions of memory, attention, and cognitive processes. It is important to understand what methods and techniques based on adaptive direct and cross-effects formation to repeated extreme and sub-extreme stressors in this regard are most effective and how to correlate the dynamics of neurotrophins in blood plasma with tissue regeneration and with an increase in psychophysiological stress-resistance. In this mini-review, we tried to analyze and generalize the approaches being developed to expand the «therapeutic potential» of neurotrophins.

*Keywords: neurotrophins, neurotrophic factor, adaptation, neurogenesis.*

### Введение

Нейротрофины — большая группа полипептидов, входящих в более обширное семейство факторов роста и регулирующих развитие, регенерацию нейронов и нейроглии, организующих функции мозга, нейромышечной интеграции и периферических тканей. В последнее время к ним прикован пристальный интерес. В базе данных PubMed на запрос «Neurotrophic factors or Neurotrophins» за последние пять лет (с января 2015 года по январь 2020 года) насчитывается около 13 тысяч публикаций. Чаще всего в них встречается инфор-

мация о мозговом нейротрофическом факторе — BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) — более 9 тысяч публикаций, далее с большим отрывом — о факторе роста нервов NGF (Nerve growth factors). Кроме них внимания достойны белки подсемейства GDNF (Glial cell-derived neurotrophic factor), а также нейротрофины (NT-3, NT-4/5) и CNTF (Ciliary neurotrophic factor). Такое внимание к нейротрофинам обусловлено перспективами использования новых данных об их строении, рецепции, молекулярных механизмах плеiotропной активности в клинической и профилактической медицине. В первую очередь, это прогностическое зна-

чение содержания нейротрофинов в тканях (сыворотке крови и ликворе), которое может выступать маркером патологических и регенеративных процессов. Так, концентрация BDNF в сыворотке крови рассматривается в качестве индикатора эффективности терапии ишемических и травматических поражений головного мозга [9]. Кроме того, уровень сывороточного BDNF и GDNF в большинстве случаев ниже у пациентов с тревожными расстройствами, чем у здоровых лиц, и может использоваться для оценки степени выраженности тревоги [28, 41]. Приводятся данные о взаимосвязи концентрации данных факторов с разными стадиями развития нейродегенеративных заболеваний [8, 10, 16, 34, 36]. Второе важное направление исследований — разработка методов нейротрофической терапии [4, 34]. Уже синтезированы и проходят доклинические испытания миметики нейротрофинов [5, 9].

Важно, что воздействовать на эндогенную систему нейротрофинов можно не только фармакологически, но и немедикаментозными методами, поскольку она вовлечена в реакции организма на потенциально повреждающие и стрессовые факторы. Так, доказано повышение синтеза BDNF в ответ на физическую нагрузку, гипертермию, гипоксию, акупунктурное воздействие, транскраниальную магнитную стимуляцию, изменение пищевых рационов, в целом — на «обогащение среды» [2, 9, 16, 21, 30, 32]. Концентрация нейротрофинов в крови зависит от интенсивности и продолжительности воздействия, например, зарегистрирована прямая связь между объемом выполняемой физической нагрузки и приростом этого показателя [14, 38]. С другой стороны, стрессы высокой интенсивности и длительности, наоборот, могут снижать их концентрацию [13]. Так, известно о разнонаправленной динамике экспрессии нейротрофинов в головном мозге после ишемии [9]. Также противоречивы данные о изменениях содержания нейротрофинов в сыворотке крови в ходе длительной адаптации к различным стимулам [15, 35], высока индивидуальная вариабельность их значений в крови/ликворе [9, 16, 40, 41]. То есть, роль нейротрофинов в развитии адаптационных процессов и динамика их синтеза до конца не ясны. В данном кратком обзоре мы попытались проанализировать имеющиеся сведения с этой точки зрения.

### Центральные и периферические адаптивные эффекты нейротрофинов

Сложность, многоуровневость и динамичность адаптивных процессов в организме человека подразумевает, что их регуляция должна описываться теми же эпитетами. Синтез нейротрофинов повышается как при срочном, так и при отсроченном ответе на стресс [3, 14, 21, 26]. Известно, что нейротрофины оказывают свои эффекты аутокринно, паракринно и эндокринно как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях [31, 39]. Но главная их роль — это регуля-

ция нейрогенеза, нейропластичности, защита клеток от окислительного стресса и апоптоза, стимуляция трансформации прогениторных и стволовых клеток как механизма заместительной репарации.

Доказано, что нейротрофины участвуют в обеспечении трофики и пластичности нейронов, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток-предшественников [4, 5, 7, 28]. О.А. Гомазков использует термин «адаптивный нейрогенез», подчеркивая роль этих процессов в структурной и функциональной поддержке мозга. Новые, незрелые клетки чувствительны к трансформирующим влияниям факторов среды, которые через различные варианты трансдукторного сигналинга, в том числе и нейротрофины, действуют на ремоделирование нейрональных сетей [4]. Следовательно, нейрогенез выполняет организующую функцию в мозге, необходимую для адаптации организма [4]. Имеется в виду участие нейрогенеза в комплексе связанных между собой физиологических функций ответственных за обеспечение адекватного ответа на стресс, включая не только обучение, память и эмоции, но также двигательные, вегетативные и гормональные реакции. Так, в обзорах [31, 32, 46] обсуждается участие BDNF в регуляции циркадных ритмов, а также собраны доказательства экспрессии этого фактора в гиппокампе и мотивационных центрах гипоталамуса. Влияние этого фактора на нейроны гипоталамуса стимулирует секрецию вазопрессина с последующим повышением объема циркулирующей крови [31]. Показано участие нейротрофинов в регуляции энергообмена и пищевого поведения [32, 43, 46]. С точки зрения адаптации эти влияния направлены на подавление голода и увеличение расхода энергии, а также поддержание артериального давления, что обеспечит активное функционирование в условиях стресса [31, 32]. Кроме того, нейротрофины участвуют в формировании центра терморегуляции [24]. Тесная взаимосвязь обнаружена между стресс-индуцированной секрецией глюкокортикоидов и влиянием нейротрофинов на нейрогенез [37].

Нейротрофины экспрессируются во всей нервной системе, но имеют особенности распределения [7, 10, 28]. Данные литературы подтверждают общность механизмов их действия на клетку. Нейротрофины реализуют свои эффекты через разные подтипы тирозинкиназных рецепторов пре- и постсинаптических мембран, активизирующих белковый синтез через сигнальные каскады, которые имеют определенную специфику для каждого подтипа рецептора [5, 7, 45]. В целом происходит активация роста и пролиферации, торможение апоптоза, активация антиоксидантной защиты. Известно, что клетки секретируют как зрелые молекулы факторов, так и их предшественники, роль которых пока не очевидна.

Достаточно обширны сведения о мозговом нейротрофическом факторе (BDNF), поскольку он имеет наибольшее распространение в головном мозге [7, 28, 34] и привлекает значительное внимание исследовате-

лей и клиницистов. Этот фактор экспрессируется в большом количестве глутамат- и ГАМК-ергическими нейронами и глиальными клетками неокортекса, гиппокампа, покрышки, амигдалы, гипоталамуса и других отделов мозга [7, 46]. Причем экспрессия стимулируется как электрической активностью нейронов, так воздействием химических веществ, в том числе метаболитов, и повышается при влиянии повреждающих факторов (например, ишемии) [7, 16, 46]. Показано, что синтезируемый нейронами BDNF перемещается преимущественно антеградным аксональным транспортом и воздействует на пре- и постсинаптические мембраны синапсов разных нейронов, в том числе серотонинергических [1, 10]. Он усиливает и продлевает синаптическую потенциацию, изменяет количество и чувствительность рецепторов к медиаторам, стимулирует рост и ветвление отростков нейронов, пролиферацию и миграцию прогениторных клеток [1, 7, 10]. Вместе со зрелой формой выделяется проформа (преBDNF), который экстрацеллюлярно подвергается протеолизу ферментом плазмином и металопротеиназами [1]. Интересно, что проформа тоже является нейротрофином и воздействует на нейроны через другой сигнальный каскад. Если BDNF действует через рецептор TrkB, то проBDNF связывается с низкоаффинным p75NTR (p75), относящимся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли, хотя возможен и кроссигналинг. Еще более интригующими оказались сведения о противоположных функциях пронеуротрофина и его зрелой формы. Если зрелый BDNF стимулирует рост аксонов и дендритов, миграцию нейронов и способствует долговременной потенциации синаптической передачи, то проBDNF все эти процессы ингибирует. Как следствие, противоположно их влияние на процессы консолидации памяти и ее угасания. Более того, связь рецептором p75 с белком сортилином запускает механизмы клеточной гибели [1, 7]. Авторы [1] предполагают, что нарушение в системе предшественник/нейротрофин могут быть связаны с изменением процессинга, например, из-за изменения выделения тканевого активатора плазминогена. Иначе говоря, имеется еще один механизм регуляции нейрогенеза, связанный не с транскрипцией BDNF, а с его активацией.

Кроме того, возможно изменение экспрессии рецепторов к нейротрофинам. Предполагается, что низкоаффинный рецептор p75 обеспечивает отрицательную обратную связь в регуляции уровня BDNF [14], в то время как TrkB — положительную, то есть усиливает синтез нейротрофина. В тоже время p75 может быть ко-рецептором. Выяснялось, что одна из изоформ TrkB.T1 взаимодействует с рецептором p75 и через сигнальные молекулы (церамиды) активирует транскрипционный фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like), ответственный за антиоксидантную защиту клетки, при чем экспрессия p75 в определенных областях мозга изменяется в соответствии с циркадными ритмами [22].

Наиболее близкими к BDNF являются NGF и NT-3. Они связываются с похожими рецепторами TrkA и TrkC соответственно [5, 7]. Но экспрессируются больше в спинном мозге и периферической нервной системе. NGF увеличивает плотность сенсорной иннервации стимулируя рост, ветвление и повышая чувствительность нейронов. NT-3 воздействует на элонгацию и спраутинг (удлинение и ветвление) двигательных аксонов [25]. Также как BDNF, эти факторы секретируются в виде предшественников и тоже имеют низкое сродство к рецептору p75. Есть данные, что при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, снижается уровень зрелых нейротрофинов и повышается концентрация профакторов [14].

Фактор NT-4\5 связывается с таким же рецептором, что и BDNF — TrkB, но не заменяет его. В недавнем исследовании показано, что этот фактор может выступать в роли антагониста BDNF в головном мозге, в частности он влияет на изменение экспрессии изоформ рецептора TrkB в стриатуме. Предполагается существование как минимум трех изоформ этого рецептора, связанных с разными сигнальными каскадами. Поэтому изменение их соотношения модифицирует эффекты нейротропных факторов [42]. Изучается роль NT-4\5 в регуляции роста двигательных аксонов и процесса миелинизации [20].

Для белков GDNF обнаружены также незрелые предшественники [10]. Как и другие члены этого подсемейства, он связывается со специфичными внеклеточными рецепторами [18]. Считается, что этот фактор играет большую роль в регуляции трофики и функционирования дофаминергических и ГАМК-ергических нейронов, астроцитов и микроглии [10]. Кроме того, как и BDNF, GDNF тесно связан с серотонинергической системой мозга и регулирует синаптогенез в гиппокампе [10]. Высокое содержание GDNF зарегистрировано в стриатуме, гиппокампе, таламусе, коре [7]. Он оказался существенно эффективнее в отношении трофики холинергических двигательных нейронов, чем BDNF и CNTF [18].

CNTF является цитокином семейства интерлейкина-6, секретируется астроцитами, оказывает свое нейропротективное действие через активацию сходных с другими нейротрофинами сигнальных путей, а также стимулирует захват глутамата астроцитами, защищая нервные клетки от эксайтотоксичности [8, 44]. В отличие от других факторов, обнаружено увеличение содержания этого нейротропного фактора при патологии ЦНС, в частности при эпилепсии, что авторы связывают с увеличением его синтеза и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [8].

Таким образом, нейротрофины влияют на широкий спектр процессов в нервной системе. Кроме того, нейротрофины секретируются периферическими тканями и оказывают воздействие на них. Примеров этому очень много. Источниками нейротрофинов кроме мозга, могут служить клетки крови, эндотелий сосудов,

слонные железы [39]. Широко обсуждается их значение в скелетной мышечной ткани: ее регенерации, в том числе за счет активации клеток-сателлитов, улучшения иннервации, ее чувствительности к глюкозе, перестройке энергетического обмена [18, 33, 39]. Следовательно, нейротрофины влияют на пластичность не только нервной ткани, но и мышц [39]. Мозговой нейротрофический фактор вовлечен также в регуляцию сократительной функции миокарда [12]. Показано, что CNTF защищает кардиомиоциты от повреждений, вызванных ишемией-реперфузией [45]. Разные нейротрофины участвуют в развитии и регуляции функций кишечника, причем воздействуют как на энтеральную нервную систему, так и на эпителиальные, и мышечные клетки [18, 29]. GDNF участвует в морфогенезе почки, репродуктивной системы, энтеральной нервной системы; его сигнальные каскады вовлечены в регуляцию пролиферации опухолевых клеток различной локализации [18]. Фактор роста нервов регулирует активность иммунных клеток, оказывая противо- и провоспалительные эффекты и в ЦНС, и на периферии, являясь ключевым регулятором перекрестных реакций между иммунной и нервной системами [33].

Показано, что нейротрофины способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а значит оказывать перекрестные эффекты и осуществлять связь между мышцами и ЦНС. В работе [32] описана роль BDNF в регуляции энергетического обмена за счет влияния на чувствительность мозга и периферических тканей к инсулину и лептину. В процессе выполнения этих функций нейротрофины взаимодействуют с другими регуляторными молекулами: миокинами, интерлейкинами, иными факторами роста. Перечисленные вещества, повышающие синтез нейротрофинов, выступают в роли мессенджеров, реализующих обратную связь между периферией (мышцы, жировая ткань) и мозгом [16, 39, 46].

Множественность позитивных эффектов побудило к поиску фармакологических аналогов нейротрофинов. С одной стороны, предполагается применение низкомолекулярных пептидомиметиков, способных проникать через ГЭБ, с другой — препаратов, стимулирующих синтез эндогенных нейротрофических факторов [4, 5, 9, 28, 34]. Очевидно, возможно влияние сразу на уровень нескольких факторов. Например, синтез эндогенного BDNF стимулируют синтетические аналоги NGF и CNTF [5, 9]. Это необходимо иметь в виду, так как влияния препарата могут быть противоположны из-за изменения процессинга и рецепции других факторов. Кроме того, имеет значение полиморфизм нейротрофинов. Доказано, что факторы среды оказывают влияние на особенности экспрессии генов, кодирующих BDNF, что может обуславливать предрасположенность к развитию депрессивных расстройств [6, 34].

Препараты имеют побочные эффекты, связанные с периферическими тканями, например, такие как повышение болевой чувствительности и изменение об-

мена веществ [5, 29]. Кроме того, изучается роль нейротрофинов в регуляции роста опухолей, причем не только нервной системы, но и других тканей [18]. Ограниченная проницаемость ГЭБ для препаратов может изменяться при патологических процессах, что препятствует правильному распределению факторов в ЦНС и модулирует их центральные эффекты, например, за счет изменения процессинга эндогенных предшественников и взаимодействия с разными типами рецепторов. Эти проблемы предполагается решать созданием высокоспецифичных по отношению к рецепторам низкомолекулярных миметиков и разработкой методов контролируемой их доставки в мозг [5, 9].

Хотя перспективы фармакологического воздействия на процессы адаптивного нейрогенеза весьма заманчивы, расширение нейротрофической терапии за счет немедикаментозных воздействий представляется более экономичным, безопасным и эффективным способом.

### Секреция нейротрофинов при адаптации к различным средовым факторам

Использование естественных факторов среды для профилактики и коррекции дизадаптации человека, коррекции/компенсации возраст-ассоциированных нейродегенеративных состояний имеет достаточно широкие перспективы [2, 16, 23]. В литературе имеется множество данных о том, что реакция организма на стрессорные стимулы разной природы сопровождается изменением синтеза и секреции нейротрофинов. Большая часть работ посвящена участию нейротрофинов в реализации позитивных результатов адаптации к физическим тренировкам. Например, BDNF считают основным «участником» формирования когнитивных и нейропротективных эффектов при регулярном занятии физическими упражнениями [4, 34]. В 2019 году физическая нагрузка вошла в перечень мероприятий, рекомендованных ВОЗ для профилактики деменции. Кроме того, как уже было сказано выше, нейротрофины оказывают множество позитивных эффектов в отношении структурно-функциональных характеристик мышечной ткани. Перекрестные адаптивные эффекты нейротрофинов, вероятно, обеспечивают и когнитивные, и метаболические изменения. Показано, например, что оптимизация состава и массы тела, снижение уровня глюкозы крови и нормализация секреции инсулина при регулярном выполнении упражнений в течение 6 месяцев у подростков с ожирением сопровождались повышением уровня BDNF [43].

Собрано множество доказательств [14, 16, 39], что синтез BDNF при физической нагрузке стимулируется инсулиноподобным фактором роста, миокинами (такими как ирисин и факторы роста фибробластов), метаболитами (лактатом, активными формами кислорода). При «остром» воздействии синтез нейротрофинов повышается довольно быстро, в течение 30–40 минут, и

возвращается к исходному уровню за 2–3 часа [15]. Авторы [16] считают, что повышение происходит в ответ на повреждающее воздействие и развивающийся оксидативный стресс. BDNF стимулирует митохондриальный биогенез, активизируя потребление кислорода и повышает антиоксидантную защиту. Соотношение этих эффектов может быть различно в мышцах и нервной системе [14]. Вероятно, сначала стимулами для синтеза нейротрофинов являются метаболиты, а затем экспрессия контролируется транскрипционными факторами, например, PGC-1 $\alpha$ , активирующим также синтез миокинов, далее — цитокинами, продуцируемыми мышцами, а при длительной вовлеченности в физические упражнения — эпигенетическими механизмами [16, 39]. Предполагается, что синтез нейротрофинов различен в разных типах мышечных волокон, в зависимости от их метаболизма (гликолитические и окислительные), которые отличаются также скоростью сокращения и частотой импульсации двигательных нервных волокон, что тоже может влиять на активацию синтетических процессов, например, за счет повышения уровня кальция в цитоплазме [14, 16, 40].

Есть данные, демонстрирующие не только прирост BDNF, но и других нейротрофинов под влиянием физической нагрузки, например GDNF, NGF, NT3 и NT4\5 (которые коррелировали с BDNF) после различных видов тренировок [17, 36].

Однако в настоящее время однозначно не определено — какие именно упражнения являются наиболее эффективными в отношении стимуляции синтеза нейротрофинов. В целом авторы единодушны в том, что стимуляция их секреции зависит от интенсивности, продолжительности и частоты тренировок. Имеется положительная корреляция между интенсивностью нагрузки и увеличением уровня BDNF в плазме крови [14, 38]. С другой стороны, существуют доказательства, что стресс высокой интенсивности и продолжительности, сопровождающийся гиперсекрецией глюкокортикоидов, снижает уровень нейротрофинов [13, 28, 34]. Тем не менее, даже применение экстремально высоких нагрузок приводило к повышению уровня BDNF [38]. С другой стороны, по данным [35] физическая нагрузка может как повышать, так и понижать уровень BDNF в крови.

Установлено, что в нагрузочно-индуцированной экспрессии нейротрофинов имеет значение вид тренировки: аэробные или анаэробные нагрузки, циклические или постоянные тренировки. Обнаружено, что эффекты различных видов нагрузки в отношении нейротрофинов отличаются [11, 14, 16, 39]. В экспериментальной модели демиелинизации более выраженное влияние на экспрессию нейротрофинов и количество глиальных клеток показали высокоинтенсивные интервальные тренировки, чем непрерывные в режиме постоянной умеренной интенсивности [36]. Авторы [11] также показали, что интервальные тренировки имели большую эффективность, чем непрерывные: после 6 недель тренировок повышается экспрессия GDNF и

BDNF в мозге крыс. По данным [17] преимущество имеют комбинированные тренировки.

При сравнении результатов следует учитывать длительность адаптации к физическим нагрузкам и исходную подготовленность. Долгосрочные тренировки, в течение недель и месяцев, как и краткосрочные, в основном повышают уровень BDNF [14, 16, 39]. В обзоре [14] при анализе данных о влиянии упражнений на концентрацию BDNF авторы делают вывод о том, что хорошо тренированные люди дают больший «ответ». Однако, есть данные, что у тренированных людей (молодых и среднего возраста), регулярно выполняющих физическую нагрузку в течение многих лет (спортсменов), базальный уровень BDNF в крови ниже, чем у не занимающихся спортом [15]; ниже у них было и содержание продуктов перекисного окисления липидов и белков, а результаты тестов, оценивающих память и когнитивные функции, напротив, лучше. Возможно, считают авторы, при длительной, многолетней адаптации происходит перестройка данной оси регуляции, которая эффективнее работает при низком уровне BDNF в плазме. Например, за счет увеличения количества рецепторов и преимущественно ауто- и паракринной регуляции, с меньшим «выходом» нейротрофинов в кровь, поскольку обратная связь реализуется иными механизмами. В то время как повышение концентрации нейротрофинов после выполнения физической нагрузки, вероятно, отражает «запуск» активации нейрогенеза в относительно короткие сроки: спустя минуты, часы, недели после начала тренировок в ответ на повышение уровня метаболитов в крови, длительные тренировки позволяют выполнять нагрузку с меньшими энергетическими затратами. В пользу этого предположения свидетельствуют данные, полученные [27]. Авторы оценили уровень биомаркеров атеросклероза спортсменов, которые регулярно тренировались в течение 25 лет. Оказалось, что в группе, выполнявшей стабильно высокую нагрузку, были наиболее благоприятные показатели состояния сосудов, низкая концентрация маркеров воспаления (в том числе интерлейкина 6 и окисленных ЛПНП) в плазме, а также ирисина, которые участвуют в регуляции синтеза нейротрофинов. У тех испытуемых чья нагрузка была низкой или слишком высокой, ситуация была хуже. На основании этих данных авторы делают вывод, что хроническое воспаление, вызванное избыточной нагрузкой, также может оказывать атерогенное действие.

Необходимо также иметь в виду возрастные и половые особенности секреции нейротрофинов. Большая часть авторов считает, что с возрастом их синтез снижается [10, 28], хотя есть и противоположные данные [15]. В состоянии покоя уровень BDNF у женщин ниже, чем у мужчин, согласно результатам [35], кроме того, динамика его изменений имеет половые отличия в зависимости от вида и продолжительности нагрузки. В недавнем исследовании [40], которое включало более полутора тысяч человек, показано, что уровень сывороточного BDNF имел прямую связь с кардиореспиратор-

ной тренированностью только у женщин, но не у мужчин. Авторы обнаружили, что эта связь не зависит от наступления менопаузы и предполагают, что объяснение кроется в половых особенностях соотношения в мышцах разных типов мышечных волокон (окислительных и гликолитических).

Индивидуальная вариабельность концентрации нейротрофинов также может быть обусловлена их кинетикой (например, их разрушением, связыванием с рецепторами, движением через гистогематические барьеры), поэтому имеет значение время забора крови после нагрузки [8, 9, 16, 35], а также особенностями аналитических процедур (необходимо учитывать, что нейротрофины содержатся не только в плазме, но и в форменных элементах крови, и разрушение последних может менять концентрацию нейротрофинов в сыворотке). Это означает, что вряд ли целесообразно сравнивать результаты, полученные с помощью разных методик и при проведении исследований по разным протоколам.

Кроме физической нагрузки стимулировать синтез нейротрофинов могут и другие воздействия, обозначаемые как «обогащение окружающей среды»: нахождение в гипоксической среде, повышение температуры тела, электростимуляция, эмоциональный стресс и др. Подобные способы имеют огромное терапевтическое значение в случае наличия противопоказаний к достаточно интенсивной физической нагрузке. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что адаптация к интермиттирующей гипоксии в течение недели повышает синтез BDNF и некоторых других маркеров адаптации в ответ на физическую нагрузку [21]. Высоко-частотная транскраниальная стимуляция увеличивала пролиферативную активность и экспрессию BDNF и TrkB в перинфарктной зоне мозга крыс [30].

Перспективным представляется использование гипертермии/тепловой акклиматизации. В отношении эффективности этого способа имеются убедительные данные, полученные в исследованиях на людях. В работе [26] показано кратковременное увеличение синтеза BDNF после однократной процедуры пассивной гипертермии, что нельзя объяснить повышением проницаемости ГЭБ, поскольку содержание в крови маркера этих изменений белка S100 $\beta$  достоверно не изменялось. В нашей лаборатории получены данные о том, что долгосрочная, в течение 5 недель, пассивная адаптация к гипертермии (24 процедуры пассивного прогревания в термокапсуле с повышением температуры ядра тела добровольцев к концу процедуры на 2,0–2,5°C) также повышает уровень сывороточного BDNF, одновременно происходило снижение значений индикаторов тревожности и повышение значений субъективных оценок качества жизни у молодых тренированных мужчин [3]. В двойном слепом рандомизированном исследовании [23] выявлено, что гипертермия в течение 6 недель оказывает выраженный антидепрессантный эффект.

Очевидно, любая физическая нагрузка сопровождается интенсивной теплопродукцией, и, наоборот,

повышение температуры ядра тела при гипертермии увеличивает интенсивность энергообмена, что и объясняет синергизм/однаправленность эффектов физических упражнений и гипертермического кондиционирования в отношении индукции нейротрофинов. Есть экспериментальные данные о том, что влияние BDNF на гипоталамус вызывает повышение несократительного термогенеза и секреции вазопрессина [31, 32]. Этот фактор вовлечен в формирование центра терморегуляции: его экспрессия (но не NGF и NT-3) увеличивалась в ядрах гипоталамуса как под влиянием тепла, так и под влиянием холода [24]. В работе [19] на добровольцах продемонстрировано, что физическая нагрузка в сочетании с высокой температурой окружающей среды (30°C) приводит к большему повышению уровня BDNF в процессе тренировки, по сравнению с аналогичной тренировкой при комнатной температуре (18°C).

Кроме того, в работе [32] предполагается, что позитивное влияние на метаболизм периодического ограничения пищи (прерывистого голодания) реализуется с участием мозгового нейротрофического фактора, поскольку синтез его связан с митохондриальным биогенезом. Физиологический смысл такого взаимодействия заключается в перестройке процессов обмена веществ. Синтез BDNF, в частности стимулируется кетонами, уровень которых повышается при голодании [32, 46].

Можно резюмировать, что имеющиеся данные в полной мере согласуются с положением о влиянии образа жизни на здоровье человека, и одним из механизмов реализации влияния факторов окружающей среды на адаптационные возможности организма является динамика нейротрофинов как универсальных посредников контроля функций мозга, а также нейро-висцеральной и соматической интеграции. Очевидно, низкая физическая активность, избыточная калорийность пищи, социальные стрессы (в целом — «обеднение» окружающей среды) снижают их продукцию, что является основой развития цереброваскулярных дисфункций, когнитивных расстройств, развития возрастных нейродегенеративных заболеваний. Следовательно, использование описанных методик адаптационной медицины расширяет возможности нейротрофической терапии. Такие методы имитируют естественные природные воздействия и, при их высокой эффективности, весьма доступны для широкого использования.

## Заключение

Представленные в статье сведения позволяют полагать, что нейротрофины вовлечены в процессы срочной и долговременной адаптации к различным стрессовым (повторяющимся экстремальным и субэкстремальным) воздействиям окружающей среды. Роль их заключается, во-первых, в изменении метаболизма, участии в контроле оксидативно-антиоксидантного статуса, процессов апоптоза, во-вторых, в стимуляции морфогенетических процессов не только нервной сис-

темы и мышц, но и эндокринной, сердечно-сосудистой, выделительной систем и желудочно-кишечного тракта, в-третьих, в перестройке взаимоотношений нервной системы и периферических тканей. Сложность механизмов регуляции и внутриклеточной реализации пока не позволяет полностью понять прямые и обратные связи, лежащие в основе этих взаимодействий, что затрудняет прикладную реализацию концепции «терапевтического потенциала нейротрофинов». В зависимости от концентрации зрелых форм нейротрофинов и их предшественников, можно ожидать как позитивных, так и негативных эффектов в отношении нейрогенеза, синаптогенеза и нейропластичности, или деления опухольных клеток.

Очевидно, что нейротрофины участвуют в формировании как поведенческих, так и метаболических проявлений адаптации организма к различным факторам среды. Они вовлечены не только в адаптивный нейрогенез, но их роль можно расширить за счет связей с периферией, что позволяет говорить об адаптивном морфогенезе. При этом оценка уровня нейротрофинов в крови потенциально может применяться в качестве

маркера адекватности этих процессов. В тоже время, нет однозначных доказательств прямой или обратной зависимости между значениями отдельных нейротрофинов в сыворотке/ликворе и результатами функциональных тестов оценки как мозговых (память, внимание, умственная работоспособность), так и соматических (физическая работоспособность, статическая и динамическая выносливость и пр.) функций. Дальнейшие исследования, вероятно, помогут расширить наши представления о том, каким образом интерпретировать изменения концентрации нейротрофинов в крови в динамике адаптационных процессов, а также о способах наиболее эффективной нелекарственной модуляции их продукции в мозге и крови в целях оптимизации процессов приспособления организма человека к различным средовым факторам, профилактики и реабилитации возраст-ассоциированных функциональных и органических нейродегенеративных состояний.

**\* Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00465 А**

#### Литература

1. Бородинова А.А., Саложин С.В. Различия биологических функций BDNF и ргоBDNF в центральной нервной системе. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2016; 66 (1): 3.
2. Глазачев О. С., Крыжановская С. Ю. Адаптационная медицина: стратегия психофизиологического приспособления человека к критически измененной окружающей среде. Вестник Международной академии наук. Русская секция. 2019а; 1: 48–55.
3. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю., Дудник Е.Н., Запара М.А., Самарцева В.Г., Сушта Д. Адаптация к пассивной гипертермии: влияние на субъективные характеристики качества жизни, тревожности и уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2019; 5: 544–555.
4. Гомазов О.А. Коррекция нейрогенеза взрослого мозга. Выбор терапевтических мишеней. Нейрохимия. 2017; 34 (1): 5–15.
5. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Волкова А.А., Круглов С.В., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Дипептидный миметик фактора роста нервов стимулирует нейрогенез и синаптогенез в гиппокампе и стриатуме взрослых крыс с фокальной церебральной ишемией. Acta Naturae (русскоязычная версия). 2019; 11.3 (42): 31–37.
6. Давыдова Ю.Д., Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Мустафин Р.Н., Романова А.Р., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Генетические основы предрасположенности к депрессивным расстройствам. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019; 23 (4): 465–472.
7. Коробцов А.В., Калишченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018; 4: 235–241.
8. Мусина А.О., Узбеков М.Г. Изменения уровня цилиарного нейротрофического фактора взаимосвязаны со степенью тяжести эпилепсии. Нейрохимия. 2017; 34 (1): 87–90.
9. Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор). Общая реаниматология. 2019; 15(1): 70–86.
10. Попова Н. К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы (Bdnf, Gdnf) и серотонинергическая система мозга. Биохимия. 2017; 82.3: 449–459.
11. Afzalpour M. E., Chadoreshin H. T., Foadoddini M., Eivari H. A. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiol. Behav.* 2015; 147: 78–83.
12. Bahls M., Koenemann S., Markus M.R.P., Wenzel K. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Related with Adverse Cardiac Remodeling and High NTproBNP. *Scientific Reports.* 2019; 9.1: 15421.
13. Becke A., Müller P., Dordovic M., Lessmann V., Brigadski T., Müller N.G. Daily Intermittent Normobaric Hypoxia Over 2 Weeks Reduces BDNF Plasma Levels in Young Adults — A Randomized Controlled Feasibility Study. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1337.
14. 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; 9: 823.
15. 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; 9 (1): 1–11.
16. Di Liegro C.M., Schiera G., Proia P., Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. *Genes.* 2019; 10: 720.
17. Domínguez-Sanchéz 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; 9: 741.
18. Fielder G.C., Yang T., Razdan M., Yan Li. et al. The GDNF Family: A Role in Cancer? *Neoplasia.* 2018; 20 (1): 99–117.
19. Goekint M., Roelands B., Heyman E., Njemini R., Meeusen R. Influence of citalopram and environmental temperature on exercise-induced changes in BDNF. *Neurosci Lett.* 2011; 494 (2): 150–154.
20. 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; 21 (2): 84–92.
21. Hassan A., Arnold B.M., Caine S., Toosi B.M., Verge V.M.K., Muir G.D. Acute intermittent hypoxia and rehabilitative training following cervical spinal injury alters neuronal hypoxia- and plasticity-associated protein expression. *PLoS One.* 2018; 13 (5): e0197486.
22. Ishii T., Mann G.E. When and how does brain-derived neurotrophic factor activate Nr1Z in astrocytes and neurons? *Neural Regen Res.* 2018; 13 (5): 803–804.
23. Janssen C.W., Lowry C.A., Mehl M.R. et al. Whole-Body Hyperthermia for the Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73 (8): 789–795.
24. Katz A., Meiri N. Brain-derived neurotrophic factor is critically involved in thermal-experience-dependent developmental plasticity. *Journal of Neuroscience.* 2006; 26 (15): 3899–3907.
25. 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; 18 (3): 548.
26. 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; 34 (6): 834–839.
27. Kwaśniewska 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; 16: 65.

28. Levy M.J.F., Boulle F., Steinbusch H.W. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*. 2018; 235: 2195–2220.
29. Liu S. Neurotrophic factors in enteric physiology and pathophysiology. *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30: e13446.
30. Luo J., Zheng H., Zhang L. et al. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Improves Functional Recovery by Enhancing Neurogenesis and Activating BDNF/TrkB Signaling in Ischemic Rats. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (2): 455.
31. Marosi K., Mattson M.P. Hold the salt: vasopressor role for BDNF. *Cell Metab*. 2015; 21 (4): 509–510.
32. Mattson M.P., Longo V.D., Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*. 2017; 39: 46–58.
33. Mimone G., De Benedetti F., Bracci-Laudiero L. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (5): 1028.
34. Miranda M., Morici J.F., Zanoni M.B., Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13: 363.
35. Murawska-Ciałowicz E., Wojna J., Zuwała-Jagiello J. Crossfit training changes brain-derived neurotrophic factor and irisin levels at rest, after wingate and progressive tests, and improves aerobic capacity and body composition of young physically active men and women. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2015; 66 (6): 811–821.
36. 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; 39: 604–612.
37. Numakawa T., Odaka H., Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glucocorticoid Stress in Neurogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (11): 2312.
38. Pereira E. S., Walter K.N., Atilio S. C. et al. Significant acute response of brain-derived neurotrophic factor following a session of extreme conditioning program is correlated with volume of specific exercise training in trained men. *Front. Physiol*. 2018; 9: 823
39. 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; 8 (11): 529.
40. Schmalhofer M. L., Markus M. R. P., Gras J. C., Kopp J. et al. Sex-Specific associations of brain-derived neurotrophic factor and cardiorespiratory fitness in the general population. *Biomolecules*. 2019; 9 (10): 630.
41. Sharma A.N., da Costa e Silva B.F., Soares J.C., Carvalbo A.F., Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord*. 2016; 197: 9–20.
42. Torres-Cruz F.M., César Vivar-Cortés I., Moran I. et al. NT-4/5 antagonizes the BDNF modulation of corticostriatal transmission: Role of the TrkB.T1 receptor. *CNS Neurosci Ther*. 2019; 25 (5): 621–631.
43. 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; 2018: 7169583.
44. Wen S.Y., Li A.M., Mi K.Q. et al. In vitro neuroprotective effects of ciliary neurotrophic factor on dorsal root ganglion neurons with glutamate-induced neurotoxicity. *Neural Regen Res*. 2017; 12(10): 1716–1723.
45. Zheng K., Zhang Q., Sheng Z., Li Y., Lu H. Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) Protects Myocardial Cells from Oxygen Glucose Deprivation (OGD)/Re-Oxygenation via Activation of Akt-Nrf2 Signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 51: 1852–1862.
46. Zsuga J., More C.E., Erdei T., Papp C., Harsanyi S., Gesztelyi R. Blind Spot for Sedentarism: Redefining the Disease of Physical Inactivity in View of Circadian System and the Irisin/BDNF Axis. *Front. Neurol*. 2018; 9: 818.

**Сведения об авторах:**

**Крыжановская Светлана Юрьевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет),  
E-mail: svetlanakry@mail.ru

**Запара Максим Андреевич** — аспирант кафедры нормальной физиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),  
E-mail: yozh424@gmail.com

**Глазачев Олег Станиславович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), генеральный секретарь Международной академии наук (Здоровье и экология),  
E-mail: glazachev@mail.ru