

# Нейрорегенерация и нейропротекция: перспективы клинического применения факторов роста и других биоактивных веществ

Е.В. Арсентьева, Д.И. Полякова

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

## Neuroregeneration and neuroprotection: prospects for growth factors and other bioactive substances clinical application

E. Arsenteva, D. Polyakova

Ogarev Mordovia State University, Saransk

© Е.В. Арсентьева, Д.И. Полякова, 2021 г.

### Резюме

Травматические повреждения, как и дегенеративные заболевания нервной системы, широко распространены в настоящее время, поэтому актуален вопрос о возможности применения новых методов их лечения, таких как стимуляция репаративного нейрогенеза факторами роста, в клинической практике. **Цель** аналитического обзора: на основе анализа источников литературы рассмотреть результаты экспериментального применения различных факторов роста для стимуляции репаративного нейрогенеза и нейропротекции и оценить перспективы их клинического применения. **Материалы и методы исследования.** Поиск источников литературы проводился в открытых базах научной литературы PubMed, Cyberleninka и научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU по ключевым словам и их словосочетаниям: «репаративный нейрогенез», «нейропротекция», «нервная ткань», «нейротрофические факторы», «факторы роста», «имплантация» (на русском и английском языках). Глубина поиска — 20 лет. **Результаты.** Рассмотрено стимулирующее и угнетающее влияние нейротрофинов NGF, CNTF, NF3, NF4, BDNF, GDNF, а также протеина Shh на регенерацию нейронов и глиальных клеток центральной и периферической нервной системы и специфичность их действия на конкретные клетки. Освещено

влияние таких неспецифических трофических факторов, как EGF, FGF, IGF-1, VEGF, стимуляторов эритропоэза и ретиноевой кислоты на жизнеспособность клеток нервной системы. Приведена информация о результатах использования различных способов имплантации факторов роста. **Заключение.** Установлено, что в настоящее время при проведении преимущественно доклинических исследований экспериментально достигнуты как положительные, так и отрицательные результаты использования нейротрофинов и неспецифических факторов роста для стимуляции репаративного нейрогенеза и нейропротекции. Отмечены специфичность их действия на различные нейроны и зависимость эффекта от выбранного пути введения в организм при проведении терапии. Сделан вывод о необходимости дополнительных исследований для решения вопроса о рекомендации данных факторов к клиническому применению.

**Ключевые слова:** репаративный нейрогенез, нейропротекция, нервная ткань, нейротрофические факторы, факторы роста, имплантация

### Summary

Traumatic injuries, as well as degenerative diseases of the nervous system, are extremely common nowadays, therefore, in clinical practice the use new methods for their

treatment, such as stimulation of reparative neurogenesis by growth factors, is highly topical. **Aim.** To review the published results of the experimental use of various growth factors for reparative neurogenesis stimulation and neuroprotection and to evaluate the prospects for their clinical application. **Methods.** Publications' search was carried out in open databases of scientific literature, such as PubMed, Cyberleninka and eLIBRARY.RU based on keywords and their combinations: «reparative neurogenesis», «neuroprotection», «nervous tissue», «neurotrophic factors», «growth factors», «implantation» (in Russian and English). The search depth is 20 years. **Results.** The stimulating and depressing effects of the neurotrophins NGF, CNTF, NF3, NF4, BDNF, GDNF are analysed, as well as the Shh protein's impact on the regeneration of neurons and glial cells of the central and peripheral nervous systems and the specificity of their action on specific cells. The influence of such nonspecific trophic factors as EGF, FGF, IGF-1, VEGF on the viability of cells of the nervous

system is described, the results of the enhancement of neurogenesis by using stimulants of erythropoiesis and retinoic acid are given. The results of using various methods of growth factors implantation are demonstrated. **Conclusions.** In the course of the study, it was found that in recent studies, mainly preclinical, both positive and negative results of the neurotrophins and nonspecific growth factors application for stimulating reparative neurogenesis and neuroprotection have been experimentally achieved. The specificity of their action on various neurocytes and the dependence of the effect on the chosen route of administration during therapy are noted. It is concluded that additional research is needed to resolve the issue of recommending these factors for clinical application.

**Keywords:** reparative neurogenesis, neuroprotection, nervous tissue, neurotrophic factors, growth factors, implantation

## Введение

Несмотря на значительные успехи ученых всего мира, стимуляция регенерации нервной ткани и предупреждение нейродегенеративных процессов остаются актуальной задачей в практической и экспериментальной медицине. Особый интерес в этой области представляет использование различных факторов роста.

Ряд авторов указывают на положительный эффект использования ростовых факторов при нейродегенеративных процессах и при повреждениях нервной ткани, в том числе периферической части нервной системы.

Нейротрофины и другие факторы роста, секретируемые в разные фазы посттравматического периода клетками нервной системы, посредством стимуляции каскада реакций способствуют регенерации нервной ткани и повышению жизнеспособности уцелевших нейронов в зоне повреждения [1, 2]. В настоящее время изучено несколько основных классов нейрорегенераторных факторов (таблица).

## Применение нейротрофинов для нейрорегенерации и нейропротекции

Путем длительных исследований и экспериментов установлено довольно большое число нейрорегенераторных факторов, оказывающих нейропротективное действие в организме млекопитающих: NGF (фактор роста нерва), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), NT-4 (нейротрофин-4), семейство GDNF (глиальный нейротрофический фактор), NT-3 (нейротрофин-3), BDNF (мозговой нейротрофический фактор),

NT-6 (нейротрофин-6) [18, 19]. Каждый из приведенных белков способствует выживанию конкретного типа нервных клеток путем взаимодействия с их рецепторным аппаратом [19], защищая ткань ЦНС от повреждения, в частности, ишемического или токсического. Основными регуляторами экспрессии BDNF, GDNF и NGF выступают шванновские клетки [2].

В.Ю. Ульянов и соавт. с помощью ИФА периферической крови выявили, что во время регенерации поврежденного спинного мозга NT-3 способствует уменьшению площади зоны повреждения, оказывая противовоспалительное действие [1]. В то же время NT-3 участвует в развитии нейронов симпатической нервной системы, а также оказывает протективное действие на дофаминергические нейроны стриопаллидарной системы [19] и влияет на рост аксонов больших проприоцептивных нейронов [20]. При трансплантации нервных стволовых клеток в комбинации с NF-3 данный фактор способствовал их дифференцировке по нейрональному пути и повышал их жизнеспособность [21]. Г.А. Масгутова и соавт. в своей работе по экспериментальной внутривенной трансплантации микроглияподобных клеток, способных к секреции NT-3 мышам с травмой спинного мозга, установили их положительное влияние на восстановление поврежденных участков нервной ткани за счет поддержания в них жизнеспособности астроцитов [22].

По мнению В.Ю. Ульянова и соавт., повышение уровня NT-4 при регенерации поврежденного спинного мозга связано с усиленной нейрогенной дифференцировкой стволовых клеток [1]. Доказано, что NT-4 оказывает протективное действие на нейроны

## Классификация нейрорегенераторных факторов по механизмам действия [3–17]

Класс	Нейрорегенераторный фактор	Специфический рецептор	Механизм действия
Нейротрофины	BDNF	Trk B	Активация PI3/Akt и MAP/Erk пострецепторных сигнальных каскадов, повышение содержания в нейронах цАМФ, антигипоксическое действие
	NGF	Trk A	
	NT-3	Trk C	
	NT-4/5	Trk B	
Ингибиторы Nogo-рецепторов	NAP2	NgR1	Блокирование индуцированной Nogo-66 активации Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK), белка-медиатора коллапсного ответа 2 (CRMP2) и легкой цепи миозина (MLC)
Трансформирующие ростовые факторы (GFL)	GDNF	RET, корецептор GFRa1	Активация сигнальных путей Ras/ERK (MAPK), PI3K/ Akt, повышение содержания в нейронах цАМФ
	Нейротурин (neuroturin, NRTN)	RET, корецептор GFRa2	
	Персефин (persephin, PSPN)	RET, корецептор GFRa4	
	Артемин (artemin, ARTN)	RET, корецептор GFRa3	
Инсулиноподобные ростовые факторы	IGF-1	IGF-1R	Фосфорилирование тирозинкиназы, активация сигнальных путей PI3K-Akt и Ras-Raf-MAP
	IGF-2	IGF-2R	Активация пути транскрипционного фактора белка, связывающего элемент ответа цАМФ (CREB)
Гипоксияиндуцибельные факторы	Семейство VEGF	VEGFR1, VEGFR2	Стимуляция деградации внеклеточного матрикса, индукция синтеза и экспрессии металлопротеиназ и сериновых протеиназ, стимуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы
	Ангиогенин (ANG)	Актин	Проявляет рибонуклеазную активность, способствует деградации ламинина и фибронектина базальной мембраны, обеспечивая эндотелиальную инвазивность, выступает в качестве адгезивной молекулы для эндотелиальных клеток
	Эритропоэтин	EPO-R	Увеличивает внутриклеточные концентрации ионов кальция и моноаминов, усиливает действие холинацетилтрансферазы в культивируемых эмбриональных нейронах, ограничивает апоптоз нейронов
Цитокины семейства IL-6	CNTF	CNTF-R, IL-6R (сигнализируется через рецепторный комплекс, состоящий из gp130 и LIF-R)	Активирует сигнализацию рецептора gp130
	LIF	Связывается с рецепторными комплексами, содержащими gp130 без помощи лиганд-связывающей рецепторной субъединицы	Способствует самообновлению стволовых клеток за счет образования нейробластов (нейрогенеза)
	СТ-1 (кардиотрофин-1, cardiotrophin 1)	CNTF-R (связывается с рецепторными комплексами, содержащими gp130)	Является ключевым регулятором энергетического гомеостаза, увеличивая поглощение глюкозы в мозге и устраняя синаптическую митохондриальную дисфункцию, повышает активность АМРК (цАМФ-зависимая протеинкиназа)

гиппокампа, базальные холинергические нейроны переднего мозга, а также спинальные нейроны [19].

После экспериментальной трансплантации микрокапсул, содержащих чистый NGF, крысам в искусственно поврежденный седалищный нерв его восстановление протекало гораздо быстрее и благоприятнее по сравнению с контрольной группой [23]. Также фактор NGF способен оказывать положительное влияние на пептидергические ноцицептивные нейроны, стимулируя рост их аксонов [20].

GDNF способен блокировать апоптоз нервных клеток, поддерживая их функциональную активность и жизнеспособность [3], и оказывает нейропротективное воздействие на мотонейроны спинного мозга, зрительные нейроны и клетки Пуркинье [19]. Доказано стимулирующее влияние внутривенно введенного PEP-1-GDNF на дифференцировку стволовых нейрональных клеток зубчатой извилины гиппокампа [24]. Внутримышечное введение клеток, секретирующих GDNF, полученных путем дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте, показало его нейропротективное влияние и при боковом амиотрофическом склерозе у крыс [25].

Считается, что NGF, NT-3, GDNF являются более специфичными нейротрофинами, чем BDNF и NT-4 [19].

BDNF воздействует на рецептор Trk-B (механизм действия BDNF представлен на рисунке), стимулируя защитные MAP-киназные сигнальные пути, служит регулятором сочетанной работы ГАМК-эргической и глутаматергической систем головного мозга [19], а также влияет на дифференцировку клеток-прогениторов в ГАМК-эргические нейроны [18].

N. Alanina и соавт. указывают, что BDNF и аскорбиновая кислота влияют на специализацию серотонинергических нейронов [26]. BMP-2 секреторные молекулы в сочетании с CNTF способствуют специализации клеток в астроциты I типа, что подтверждается в экспериментах *in vitro* [18]. M.B. Ведунова и соавт. [27] на модели искусственной гипоксии гиппокампа *in vitro*, а также мышинной модели острой гипобарической гипоксии установили протективное влияние BDNF и GDNF на нервные клетки, а также их антигипоксическое действие, причем при использовании указанных нейротрофинов по отдельности положительный эффект более выражен, чем при их совместном применении. И.Г. Васильева и соавт. [28] в исследованиях влияния нейротрофических факторов на серотонинергическую дифференцировку стволовых клеток сделали вывод, что такие факторы, как NGF, BDNF, стимулируют пролиферацию стволовых клеток-предшественников серотонинергических нейронов. В экспериментах доказано, что протеин Shh (англ. Sonic hedgehog, «сверхзвуковой ежик») влияет на специализацию серотонинергических нейронов и

способствует дифференцировке стволовых клеток в дофаминергические нейроны черной субстанции головного мозга [18]. Кроме того, доказано, что данный пептид влияет на дифференцировку клеток-прогениторов в ГАМК-эргические нейроны [18].

### **Применение неспецифичных для нервной ткани факторов роста и других биоактивных веществ для нейрорегенерации и нейропротекции**

В настоящее время для усиления нейрорегенерации и нейропротекции в экспериментах активно применяют и неспецифичные для нервной ткани факторы роста, такие как EGF (эпидермальный фактор роста), FGF (факторы роста фибробластов), IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1), VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста). По данным И.Г. Васильевой и соавт., EGF, FGF-B и ретиноевая кислота стимулируют пролиферацию стволовых клеток-предшественников серотонинергических нейронов [28]. Согласно упомянутым ранее исследованиям Р.Ф. Масгутовой и соавт. bFGF-гидрогель при введении морским свинкам с травмой лицевого нерва стимулирует его восстановление [23].

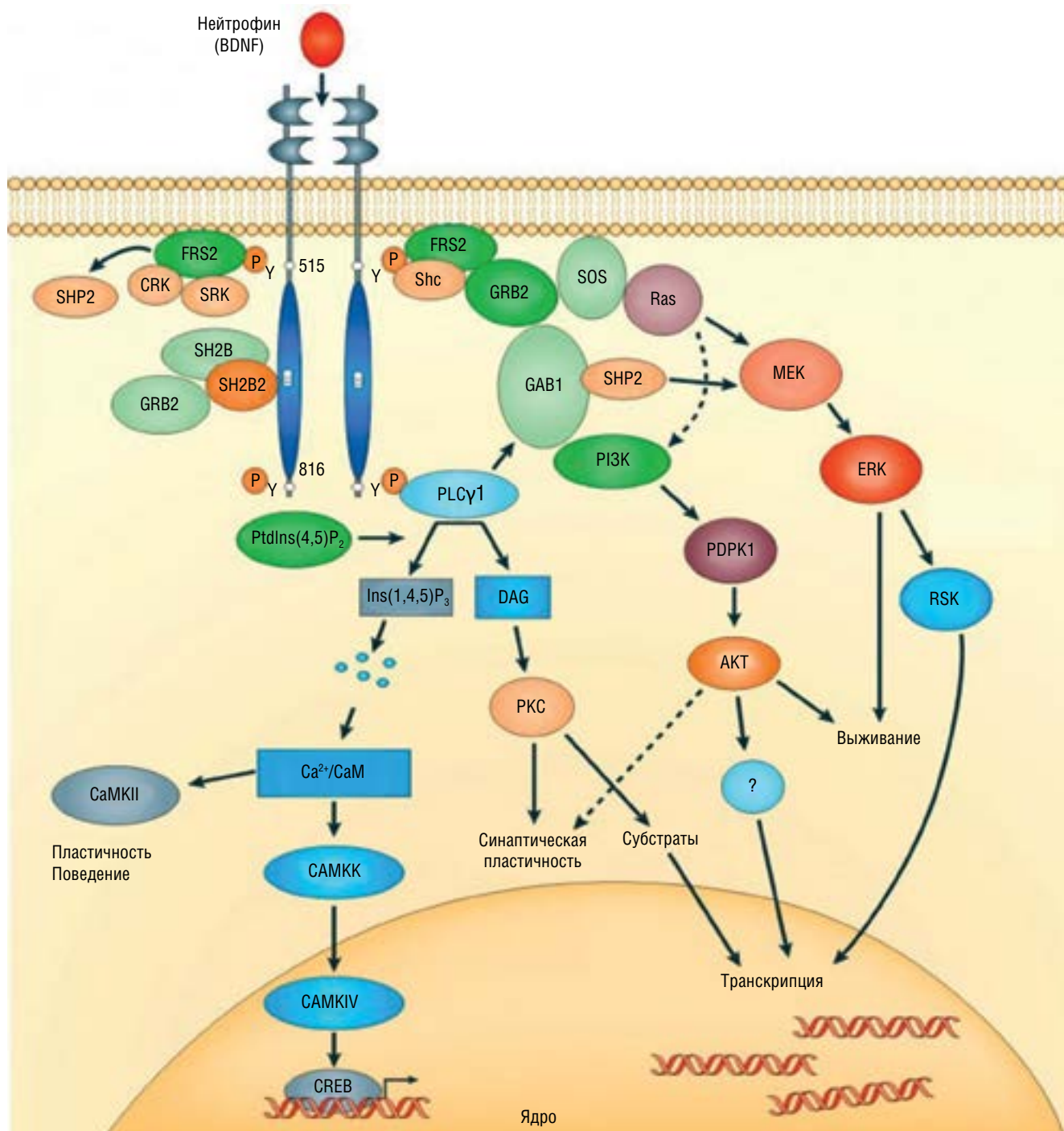
Доказано, что факторы семейства FGF влияют на специализацию серотонинергических нейронов и способствуют дифференцировке стволовых клеток в дофаминергические нейроны черной субстанции головного мозга [18].

Кроме того, доказано, что IGF-1 влияет на дифференцировку клеток-прогениторов в ГАМК-эргические нейроны [18].

Применение препаратов VEGF способствует выживанию клеток нервной ткани путем улучшения ее васкуляризации и стимуляции трофики и роста аксонов. Описано, что введение в место поражения VEGF отдельно или в комбинации с модифицированным аденовирусом, кодирующим VEGF, встроенного в матригель, значительно способствует ангиогенезу в области повреждения спинного мозга крысы, снижает степень ретроградной регенерации аксонов кортикоспинального тракта (CST) и вызывает некоторый регенеративный ответ со стороны пересеченных аксонов CST [29].

J.J. Ohab и соавт. пишут о том, что нейрогенез в перинфарктной зоне головного мозга тесно связан с ангиогенезом, в роли связующих выступают SDF1 и Ang1 (ангиопоэтин 1). Данные вещества способствуют миграции нейробластов, дифференцированных из клеток субвентрикулярной зоны, в очаг поражения ЦНС. Нейробласты, в свою очередь, оказывают стимулирующее влияние на поврежденные нейроны перинфарктной зоны головного мозга [30].





**Рисунок.** Основные каскады, активируемые TrkB сигнальным путем. Взаимодействие между нейротрофинами и рецепторной тирозинкиназой TrkB приводит к активации сигнального пути. Фосфорилирование и привлечение адаптеров к Y515 приводит к активации сигнального каскада Ras-митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), который способствует дифференцировке и росту нейронов через MAPK/ERK-киназу (MEK) и внеклеточную сигнально-регулируемую киназу (ERK), а также к активации каскада фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), который способствует выживанию и росту нейронов и других клеток через Ras или GRB-ассоциированный связывающий белок 1 (GAB1). Привлечение и активация фосфолипазы Cy1 (PLCγ1) через фосфорилирование Y816 приводит к образованию инозитол-1,4,5-трифосфата (Ins(1,4,5)P<sub>3</sub>) и диацилглицерина (DAG). В то время как DAG стимулирует изоформы протеинкиназы C (PKC), Ins(1,4,5)P<sub>3</sub> способствует высвобождению Ca<sup>2+</sup> из внутренних хранилищ и последующей активации Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин (Ca<sup>2+</sup>/CaM)-зависимых протеинкиназ (CaMKII, CaMKK и CaMKIV). PLCγ1 также способен связываться с GAB1, что может стабилизировать образование комплекса, который образуется в ходе активации TrkB сигнального пути [4]

Эксперимент L. Wan и соавт. по изучению влияния эритропоэтина (rhEPO) на ангиогенез и нейрогенез при лечении острого инсульта показал, что применение данного вещества усиливает *in vivo* и *in vitro* как ангиогенез в пограничной зоне ишемии путем увеличения уровня VEGF, так и нейрогенез путем значительного усиления в зоне повреждения секреции бромдезоксипридина (BrdU), нестина и даблкортина (DCX), а также усиления миграции DCX-положительных иммунореактивных клеток в иммунизированную зону коры и полосатое тело. Даблкортин экспрессируется предшественниками нервных клеток во время их дифференцировки в зрелые клетки, что подтверждает стимуляцию нейрогенеза эритропоэтином и то, что попытка его блокирования нейтрализующими антителами ведет к полному прекращению нейрогенеза, вызванного ишемическим повреждением головного мозга крыс [31]. Дарбэпоэтин-альфа — стимулятор эритропоэза — также способствует уменьшению зоны инфаркта мозга [32].

Следует отметить, что имеется ряд исследований по стимуляции нейрогенеза и веществами, не относящимися к факторам роста. Так, одним из стимуляторов нейрогенеза является ретиноевая кислота [33], которая, поддерживая нормальный рост и развитие клеток организма, инициирует увеличение количества нейритов [34]. В.М. Семенова и соавт., культивируя мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани с 1 мкмоль ретиноевой кислоты и 1 мкмоль 5-азациитидина, получили фракцию клеток, дифференцирующихся по нейрональному пути [35].

### Угнетающее влияние факторов роста и других биоактивных веществ на нейрогенез

Таким образом, полученные при исследовании различных трофических факторов данные представляют практический интерес для разработки новых препаратов и способов лечения не только при травматических или ишемических повреждениях нервных клеток, но и при нейродегенеративных заболеваниях.

В то же время некоторые трофические факторы демонстрируют угнетающий эффект на нейрогенез. Необходимо учитывать, что разные нейротрофины оказывают положительное или отрицательное влияние различной степени выраженности на регенерацию нервных клеток различных специализаций и локализаций. Например, упоминается, что BDNF способствует уменьшению зоны повреждения нейронов коры больших полушарий при инсульте, но при этом может способствовать гибели холинергических нейронов и нейронов ГАМК-эргической системы [36]. Высокие концентрации CNTF при индивидуальном использовании индуцируют апоптотическую активность нейронов [19].

Также S.A. Villeda и соавт. объясняют замедление нейрогенеза с возрастом влиянием некоторых белковых факторов крови. *In vitro* установлено, что повышение концентрации в крови и ликворе фактора CCL11 (эотоксина-1) с возрастом сопровождается снижением числа даблкортин-позитивных нервных стволовых клеток (НСК) зубчатой извилины гиппокампа. Культивирование НСК с сывороткой крови возрастных мышей показало менее интенсивное формирование нейросфер по сравнению с культивированием их в сыворотке крови молодых грызунов. Кроме того, при введении эотоксина-1 молодым мышам происходило ингибирование нейрогенеза [37].

### Способы введения факторов роста и других биоактивных веществ для стимуляции нейрогенеза и нейропротекции

При использовании различных факторов, стимулирующих нейрогенез или способствующих нейропротекции, важным остается выбор способа введения данных веществ.

J. Cai и соавт. указывают, что доставка нейротрофинов в зону необходимого воздействия возможна различными способами. Так, например, ученые упоминают о уменьшении неврологического дефицита и уменьшении зоны инфарктного поражения мозга при введении BDNF путем внутрижелудочковой инъекции, имплантации осмотического мини-насоса, инъекции вирусного вектора, кодирующего соответствующие трофические факторы, инъекции клеток-предшественников в область гиппокампа [36].

Доказана эффективность внутривенного введения PEP-1-GDNF для усиления и дифференцировки НСК зубчатой извилины гиппокампа [24]. Как уже упоминалось ранее, Г.А. Масгутова и соавт. с положительным эффектом использовали внутривенную трансплантацию микроглия-подобных клеток, способных к секреции NT-3, мышам с травмой спинного мозга [22], также хорошо зарекомендовало себя внутримышечное введение мезенхимальных стволовых клеток, секретирующих GDNF, при лечении бокового амиотрофического склероза в эксперименте [25]. В то же время S.K. Tiwari и R.K. Chaturvedi установили, что путь введения нейротрофинов в цереброспинальную жидкость, а также их внутривенное введение не дает ожидаемого положительного эффекта, в том числе по причине невозможности прохождения молекулы нейротрофина через гематоэнцефалический барьер ввиду ее значительных размеров [38].

Р.Ф. Масгутов пишет о положительном эффекте использования bFGF-гидрогеля при локальном введении его морским свинкам с травмой лицевого нерва

и хороших результатах трансплантации микрокапсул, содержащих чистый NGF, крысам в искусственно поврежденный седалищный нерв [23].

Е.Е. Черенкова и соавт. совершили попытку создания метода доставки ангиогенных и нейропротективных факторов в ЦНС путем модификации генетического кода аденовирусов и лентивирусов при помощи Gateway-клонирования, после чего вышеупомянутые вирусы становились способны к экспрессии изоформ VEGF, GDNF, FGF [39]. Отмечено, что нейротрофический эффект выше при применении рекомбинантного VEGF в сочетании с аденовирусом, в генетический аппарат которого был внесен ген *VEGF*, однако их прямой нейротрофический эффект в эксперименте доказан не был [29].

Возможно использование не только самих факторов роста, но и различных имплантатов. Так, фибриновый биоматрикс, являясь источником VEGF, IGF и других факторов клеточного роста, стимулирует дифференцировку стволовых клеток, в том числе нейрональных клеток-предшественников [40].

## Заключение

Таким образом, исследователи отмечают как специфическое стимулирующее, так и, иногда, угнетающее влияние нейротрофинов, неспецифических факторов роста и других биоактивных веществ на регенерацию и протекцию нейронов и глиальных клеток центральной и периферической нервной системы. В то же время следует отметить, что большинство исследований проведено на животных моделях и нуждается в дополнительном изучении механизмов влияния трофических факторов на нейрорегенерацию и нейропротекцию в человеческом организме. Также остается открытым вопрос выбора наиболее эффективного и безопасного способа введения данных факторов. Следовательно, данных экспериментальных исследований, изучающих влияние различных факторов роста и других биоактивных веществ на нейрорегенерацию и нейропротекцию, в настоящий момент недостаточно для рекомендации подобных методов к клиническому применению.

## Список литературы

1. Ульянов В.Ю., Норкин И.А., Дроздова Г.А., Конюченко Е.А. Факторы роста нервной ткани как маркеры оценки процессов нейрогенеза при травматической болезни спинного мозга. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (3): 446–449 [Uljjanov V.Ju., Norkin I.A., Drozdova G.A., Konjuchenko E.A. Nerve tissue growth factors as markers of evaluation of neurogenesis processes in traumatic spinal cord disease. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal 2014; 10 (3): 446–449 (In Russ.)].
2. Акшулаков С.К., Керимбаев Т.Т., Алейников В.Г. Обзор методов восстановления проводимости травмированного участка спинного мозга сочетанием комбинированных путей восстановления поврежденного участка и стимуляции регенерации аксонов. Нейрохирургия и неврология Казахстана 2015; 3 (40): 40–44 [Akshulakov S.K., Kerimbaev T.T., Alejnikov V.G. Review the rationale for combined treatments in axonal regeneration and summarize some recent progress in promoting axonal regeneration in the spinal cord injury. Nevrohirurgija i nevrologija Kazahstana 2015; 3 (40): 40–44 (In Russ.)].
3. Шишкина Т.В., Ведунова М.В., Мищенко Т.А., Мухина И.В. Роль глиального нейротрофического фактора в функционировании нервной системы (обзор). Современные технологии в медицине 2015; 7 (4): 211–220. doi: 10.17691/stm2015.7.4.27 [Shishkina T.V., Vedunova M.V., Mishchenko T.A., Mukhina I.V. The role of glial cell line-derived neurotrophic factor in the functioning of the nervous system (Review). Sovremennye tehnologii v medicine 2015; 7 (4): 211–220 (In Russ.)]. doi: 10.17691/stm2015.7.4.27.
4. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. Nature Reviews Neuroscience 2009; 10 (12): 850–860. doi: 10.1038/nrn2738.
5. Wang D., Liu X., Liu Y., Li S., Wang C. The Effects of Cardiotrophin-1 on Early Synaptic Mitochondrial Dysfunction and Synaptic Pathology in APPswe/PS1dE9 Mice. Journal of Alzheimer's Disease 2017; 59 (4): 1255–1267. doi: 10.3233/jad-170100.
6. Dyer A.H., Vahdatpour C., Sanfeliu A., Tropea D. The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. Neuroscience 2016; 325: 89–99. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.056.
7. Vafae F., Zarifkar A., Emamghoreishi M., Namavar M. R., Shirzad S., Ghazavi H., Mahdavi Zadeh V. Insulin-Like Growth Factor 2 (IGF-2) Regulates Neuronal Density and IGF-2 Distribution Following Hippocampal Intracerebral Hemorrhage. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2020; 29 (10): 105128. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105128.
8. Martín-Montañez E., Millon C., Boraldi F., Garcia-Guirado F., Pedraza C., Lara E., Santin L.J., Pavia J., Garcia-Fernandez M. IGF-II promotes neuroprotection and neuroplasticity recovery in a long-lasting model of oxidative damage induced by glucocorticoids. Redox Biology 2017; 13: 69–81. doi: 10.1016/j.redox.2017.05.012
9. Nagai A., Nakagawa E., Choi H.B., Hatori K., Kobayashi S., Kim S.U. Erythropoietin and Erythropoietin Receptors in Human CNS Neurons, Astrocytes, Microglia, and Oligodendrocytes Grown in Culture. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology 2001; 60 (4): 386–392. doi: 10.1093/jnen/60.4.386
10. Исакова С.С., Жармаханова Г.М., Дворацка М. Характеристика проангиогенных факторов и их патогенетическая роль (обзор). Наука и здравоохранение 2013; 6: 8–12 [Isakova S.S., Zharmahanova G.M., Dvoracka M. Characterization of proangiogenic factors and their pathogenetic role (review). Nauka i zdavoohranenie 2013; 6: 8–12 (In Russ.)].
11. Zhongqing Sun, Xiaoyong Dai, Yu Li, Shuwen Jiang, Guofeng Lou, Qiaoyu Cao, Rendong Hu, Yadong Huang, Zhijian Su, Meiwan Chen, Huanmin Luo, Xi Lin, Jun Sun, Fei Xiao. A novel Nogo-66 receptor antagonist peptide promotes neurite regeneration in vitro. Mol. Cell Neurosci 2016; 71: 80–91. doi: 10.1016/j.mcn.2015.12.011.
12. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018; 10 (2): a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415.
13. Арсеньева Е.Л., Кузьмин И.В., Мануилова Е.С., Новосадова Е.В., Муркин Е.В., Павлова Г.В., Тарантул В.З., Гривенников И.А. Получение и характеристика линии эмбриональных стволовых клеток мыши, трансфицированных геном нейротрофического фактора глии, слитым с геном зеленого флюоресцент-



- ного белка. Acta Naturae (русскоязычная версия) 2009; 1 (1): 109–114 [Arsen'eva E.L., Kuz'min I.V., Manuilova E.S., Novosadova E.V., Murkin E.V., Pavlova G.V., Tarantul V.Z., Grivennikov I.A. The production and characteristics of a mouse's embryonic stem cell lineage, transfected by the glia neurotrophic factor and gene fused with the green fluorescent protein. Acta Naturae (russojazychnaja versija) 2009; 1(1): 109–114 (In Russ.)].
14. 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. Электронное издание 2018; 4: 235–241 [Korobcov A.V., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Ju. Characterization of neurotrophins and their localization in the neocortex of rats with acute experimental ischemia. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie 2018; 4: 235–241 (In Russ.)].
  15. Фоминова У.Н., Гурина О.И., Шепелева И.И., Попова Т.Н., Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами. Российский психиатрический журнал 2018; 4: 64–72 [Fominova U.N., Gurina O.I., Shepeleva I.I., Popova T.N., Kekelidze Z.I., Chehonin V.P. Brain-derived neurotrophic factor: structure and interaction with receptors. Rossijskij psichiatricheskij zhurnal 2018; 4: 64–72 (In Russ.)].
  16. Куракина А.С., Григорьева В.Н. Роль глиального нейротрофического фактора в норме и при патологии нервной системы (обзор). Universum: medicina i farmakologija. 2016; 10 (32): 4–10 [Kurakina A.S., Grigor'eva V.N. The role of glial cell — derived neurotrophic factor at norm and pathology of the nervous system (review). Universum: medicina i farmakologija 2016; 10 (32): 4–10 (In Russ.)].
  17. Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А. Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология 2016; 4: 72–82 [Rudnickaja E.A., Kolosova N.G., Stefanova N.A. Brain neurotrophic supplementation in onthogenesis and during development of neurodegenerative diseases Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 16. Biologija 2016; 4: 72–82 (In Russ.)].
  18. Салихова Д.И., Федюнина И.А., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В., Киселев С.Л. Ключевые этапы дифференцировки ИПСК в нейрональные и глиальные клетки. Гены и клетки 2018; 13 (3): 52–55 [Salihova D.I., Fedjunina I.A., Buharova T.B., Gol'dshtejn D.V., Kiselev S.L. The key stages of iPSCs differentiation into neuronal and glial cells. Geny i kletki 2018; 13 (3): 52–55 (In Russ.)].
  19. Соколова М.Г., Алексеева Т.М., Лобзин С.В., Демешонок В.С., Никушина 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 [Sokolova M.G., Alekseeva T.M., Lobzin S.V., Demeshonok V.S., Nikishina O.A., Uljanova N.V. Prospects of application of neurotrophic factors in clinical neurology. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova 2014; 6 (3): 75–81 (In Russ.)].
  20. Масгутов Р.Ф., Ризванов А.А., Богов (мл.) А.А., Галлямов А.Р., Киясов А.П., Богов А.А. Современные тенденции лечения повреждений периферических нервов. Практическая медицина 2013; 2 (69): 99–103 [Masgutov R.F., Rizvanov A.A., Bogov (ml.) A.A., Galljatom A.R., Kijasov A.P., Bogov A.A. Current trends for treatment of peripheral nerves injuries. Prakticheskaja medicina 2013; 2 (69): 99–103 (In Russ.)].
  21. Петрова Е.С. Восстановление поврежденного нерва с помощью клеточной терапии (фундаментальные аспекты). Acta Naturae (русскоязычная версия) 2015; 7 (3 (26)): 42–53 [Pet-
  - rova E.S. Repairing a damaged nerve with cell therapy (fundamental aspects). Acta Naturae (russojazychnaja versija) 2015; 7 (3 (26)): 42–53 (In Russ.)].
  22. Масгутова Г.А., Масгутов Р.Ф., Ризванов А.А., Челышев Ю.А. Микроглия-подобные клетки, полученные в результате дифференцировки эмбриональных стволовых клеток и генетически модифицированные нейротрофическим фактором NF3, при посттравматической регенерации спинного мозга мыши. Гены и клетки 2010; 5 (3): 40–41 [Masgutova G.A., Masgutov R.F., Rizvanov A.A., Chelyshev Ju.A. Embryonic stem cell derived microglia cells genetically modified with neurotrophic factor NT3 in posttraumatic regeneration of mouse spinal cord. Geny i kletki 2010; 5 (3): 40–41 (In Russ.)].
  23. Song M., Chen S.Z., Han H., Xiong Y. An experimental study on repair of peripheral nerve injury by transplantation of microcapsulated NGF-expressing NIH 3T3 cells. Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi 2005; 21 (1): 53–57.
  24. Liu Y., Wang S., Luo S., Li Z., Liang F., Zhu Y., Pei Z., Huang R. Intravenous PEP-1-GDNF is protective after focal cerebral ischemia in rats. Neurosci Lett. 2016; 617: 150–155. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.017.
  25. Van Dyke J.M., Smit-Oistad I.M., Macrander C., Krakora D., Meyer M.G., Suzuki M. Macrophage-mediated inflammation and glial response in the skeletal muscle of a rat model of familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Exp. Neurol. 2016; 277: 275–282. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.01.008.
  26. Alenina N., Bashammakh S., Bader M. Specification and differentiation of serotonergic neurons. Stem. Cell Reviews 2006; 2 (1): 5–10. doi: 10.1007/s12015-006-0002-2.
  27. Ведунова М.В., Сахарнова Т.А., Митрошина Е.В., Шишкина Т.В., Астраханова Т.А., Мухина И.В. Антигипоксические и нейропротективные свойства нейротрофических факторов BDNF и GDNF при гипоксии in vitro и in vivo. Современные технологии в медицине 2014; 6 (4): 38–47 [Vedunova M.V., Saharnova T.A., Mitroshina E.V., Shishkina T.V., Astrahanova T.A., Muhina I.V. Antihypoxic and neuroprotective properties of BDNF and GDNF in vitro and in vivo under hypoxic conditions. Sovremennye tehnologii v medicine 2014. 6 (4): 38–47 (In Russ.)].
  28. Васильева И.Г., Олексенко Н.П., Чопик Н.Г., Цюбко О.И., Галанта Е.С., Сницар Н.Д., Шуба И.Н. Влияние нейротрофических факторов на популяцию серотонинергических нейронов N. raphe в условиях культивирования. Международный неврологический журнал 2016; 8 (86): 94–101 [Vasil'eva I.G., Oleksenko N.P., Chopik N.G., Cjubko O.I., Galanta E.S., Snicar N.D., Shuba I.N. The neurotrophic factors effects on culturing N. raphe serotonergic neurons population. Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal 2016; 8 (86): 94–101 (In Ukrainian)].
  29. Facchiano F., Fernandez E., Mancarella S. et al. Promotion of regeneration of corticospinal tract axons in rats with recombinant vascular endothelial growth factor alone and combined with adenovirus coding for this factor. J. Neurosurg. 2002; 97 (1): 161–168. doi: 10.3171/jns.2002.97.1.0161.
  30. Ohab J.J., Fleming S., Blesch A., Carmichael S.T. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. J. Neurosci. 2006; 26: 13007–13016. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4323-06.2006.
  31. Wang L., Zhang Z., Wang Y. et al. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. Stroke 2004; 35: 1732–1737. doi: 10.1161/01.STR.0000132196.49028.a4.
  32. Belayev L., Khoutorova L., Zhao W. et al. Neuroprotective effect of darbepoetin alfa, a novel recombinant erythropoietic protein, in focal cerebral ischemia in rats. Stroke 2005; 36: 1065–1070. doi: 10.1161/01.STR.0000160753.36093.da.
  33. Семенова В.М., Любич Л.Д., Лисяный Н.И., Петренко А.Ю., Стайно Л.П. Пролиферативный и дифференцировочный



- потенциал нейроклеток эмбрионального мозга человека в условиях культивирования. *Ukrainian Neurosurgical Journal* 2007; 1: 68–71 [Semenova V.M., Ljubich L.D., Lisjanyj N.I., Petrenko A.Ju., Stajno L.P. In vitro study of proliferation and differentiation cells potentiation, derived from embryonal human brain. *Ukrainian Neurosurgical Journal* 2007; 1: 68–71 (In Ukrainian)].
34. Scintu F., Reali C., Pillai R. et al. Differentiation of human bone marrow stem cells into cells with a neural phenotype: diverse effects of two specific treatments. *BMC Neurosci.* 2006; 7 (1): 14. doi: 10.1186/1471-2202-7-14.
  35. Семенова В.М., Лисяный Н.И., Стайно Л.П., Бельская Л.Н., Егорова Д.М. Пролиферативный и дифференцировочный потенциал мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани в условиях культивирования. *Ukrainian Neurosurgical Journal* 2014; 3: 24–29 [Semenova V.M., Lisjanyj N.I., Stajno L.P., Bel'skaja L.N., Egorova D.M. Proliferative and differentiated potential of mesenchymal stem cells from adipose tissue under cultivation conditions. *Ukrainian Neurosurgical Journal* 2014; 3: 24–29 (In Ukrainian)].
  36. Cai J., Hua F., Yuan L., Tang W., Lu J., Yu S. Wang X., Hu Y. Potential Therapeutic Effects of Neurotrophins for Acute and Chronic Neurological Diseases. *Biomed. Res. Int.* 2014. 2: 132–137. doi: 10.1155/2014/601084.
  37. Villeda S.A., Luo J., Mosher K. I. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 2011; 477: 90–94. doi: 10.1038/nature10357.
  38. Tiwari S.K., Chaturvedi R.K. Peptide Therapeutics in Neurodegenerative Disorders. *Curr. Med. Chem.* 2014; 21 (23): 2610–2631. doi: 10.2174/0929867321666140217125857.
  39. Черенкова Е.Е., Федотова В.Ю., Борисов М.А., Исламов Р.Р., Ризванов А.А. Создание рекомбинантных аденовирусов и лентивирусов, экспрессирующих ангиогенные и нейропротекторные факторы, с помощью технологии клонирования Gateway. *Гены и клетки* 2012; 7 (3): 164–168 [Cherenkova E.E., Fedotova V.Ju., Borisov M.A., Islamov R.R., Rizvanov A.A. Generation of recombinant adenoviruses and lentiviruses expressing angiogenic and neuroprotective factors using Gateway cloning technology. *Geny i kletki* 2012; 7 (3): 164–168 (In Russ.)].
  40. Олексенко Н. П. Фибриновый биоматрикс как среда для поддержки жизнедеятельности, направленной дифференцировки и трансплантации нейрогенных прогениторных клеток различного происхождения (обзор). *Международный неврологический журнал* 2019. № 3 (105), pp. 16–22 [Oleksenko N.P. Fibrin biomatrix as an environment for viability support, direct differentiation and transplantation for neuronal progenitors of different origin (Review). *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal* 2019; 3 (105): 16–22 (In Ukrainian)].

Поступила в редакцию 25.11.2020 г.

#### Сведения об авторах:

Арсентьева Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; 430005, Республика Мордовия, Саранск, Большевикская ул., д. 68; e-mail: ev.arsenteva@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7687-4589;

Полякова Дарья Игоревна — студентка Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; 430005, Республика Мордовия, Саранск, Большевикская ул., д. 68; e-mail: dasha.sowest@yandex.ru; ORCID 0000-0003-4483-3090.



[www.med-alyans.ru](http://www.med-alyans.ru)

На официальном сайте журнала «Медицинский альянс» вы можете скачать архив всех номеров, направить в редакцию статью в режиме онлайн или по электронной почте [medalliance@inbox.ru](mailto:medalliance@inbox.ru).

Сайт журнала: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn>

Правила для авторов: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/about/submissions>