

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623163>



Нейротрофический фактор мозга BDNF: новые данные, функции и вопросы

М. Живкович¹, Е.В. Ермолаева¹, А.В. Соболева^{2, 3}, Е.М. Самойлова^{3, 4}, Д.А. Чудакова², В.П. Баклаушев^{2, 3, 4, 5}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия;

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва, Россия;

³ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия;

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия;

⁵ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Нейротрофический фактор мозга BDNF — один из ключевых модуляторов нейрогенеза, синаптогенеза, нейрогенерации и клеточной дифференцировки в нервной системе. Нарушения нормального функционирования BDNF характерны для множества заболеваний нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, депрессивные расстройства и другие. Недавно получены данные, что уровень BDNF меняется в плазме крови у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми индивидами. При этом экзогенный BDNF или его миметики имеют мощный терапевтический потенциал.

В данном обзоре систематизированы современные данные о структуре гена *BDNF*, эпигенетической и микроРНК-опосредованной регуляции его экспрессии, транскрипционных вариантах *BDNF* и его влиянии на нейрональную и олигодендроглиальную дифференцировку. Предложены экспериментальные задачи, решение которых может расширить спектр возможностей применения BDNF в биомедицине. К ним относятся определение паттерна экспрессии всех транскриптов гена *BDNF* на разных стадиях дифференцировки и в разных клеточных субпопуляциях; изучение роли рецептор-независимого сигналинга BDNF, циркадных колебаний уровня BDNF и их роли в физиологических и патофизиологических состояниях. Наконец, для трансляционной медицины представляют интерес оценка влияния миметиков BDNF (в том числе иммобилизованных на трёхмерных матриксах для тканевой инженерии) на нейрональную и олигодендроглиальную дифференцировку плюрипотентных и полипотентных клеток, а также определение молекулярных регуляторов транскрипции *BDNF* и дальнейший поиск малых молекул и микроРНК, способных регулировать экспрессию гена *BDNF*.

Ключевые слова: нейротрофический фактор мозга BDNF; клеточное репрограммирование; нейрональная дифференцировка; олигодендроглиальная дифференцировка; нейротрофины; ген *BDNF*.

Как цитировать:

Живкович М., Ермолаева Е.В., Соболева А.В., Самойлова Е.М., Чудакова Д.А., Баклаушев В.П. Нейротрофический фактор мозга BDNF: новые данные, функции и вопросы // Гены и клетки. 2024. Т. 19, № 1. С. 61–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623163>

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623163>

Brain neurotrophic factor BDNF: new data, functions and questions

Maryana Zhivkovich¹, Elizaveta V. Ermolaeva¹, Alesya V. Soboleva^{2, 3}, Ekaterina M. Samoilova^{3, 4}, Daria A. Chudakova², Vladimir P. Baklaushev^{2, 3, 4, 5}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

² Federal Center for Brain and Neurotechnology FMBA of Russia, Moscow, Russia;

³ V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

⁵ Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a key modulator of neurogenesis, synaptogenesis, neuroregeneration, and cell differentiation in the nervous system. Impaired BDNF functioning is a characteristic of various neurological diseases, such as Alzheimer's disease, multiple sclerosis, and depressive disorders. There is recent evidence that patients with COVID-19 have reduced BDNF levels in the blood plasma. Furthermore, exogenous BDNF and its mimetics have demonstrated therapeutic potential.

In this review, we systematized data of the *BDNF* gene structure, epigenetic and microRNA-mediated regulation of its expression, transcriptional variants of *BDNF*, and the effects of *BDNF* on neuronal and oligodendroglial differentiation. Further, we point out the gaps in the current knowledge about BDNF and propose experiments that can expand such knowledge and the range of possibilities for using BDNF in biomedicine. These include determining the expression pattern of all *BDNF* gene transcripts at different stages of differentiation and in different cell subpopulations and studying the role of receptor-independent BDNF signaling, circadian fluctuations in BDNF levels, and their role in physiological and pathophysiological conditions. Finally, for translational medicine, evaluating the effect of BDNF mimetics (including those immobilized on three-dimensional scaffolds for tissue engineering) on neuronal and oligodendroglial differentiation of pluripotent and polypotent cells and identifying molecular regulators of *BDNF* transcription, including small molecules and microRNAs capable of regulating *BDNF* gene expression, are crucial.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor BDNF; cell reprogramming; neuronal differentiation; oligodendroglial differentiation; neurotrophins; *BDNF* gene.

To cite this article:

Zhivkovich M, Ermolaeva EV, Soboleva AV, Samoilova EM, Chudakova DA, Baklaushev VP. Brain neurotrophic factor BDNF: new data, functions and questions. *Genes & cells*. 2024;19(1):61–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623163>

Received: 09.11.2023

Accepted: 10.01.2024

Published online: 26.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Нейротрофические факторы — это короткие секретируемые полипептиды, играющие регуляторную роль в нервной системе. Их принято подразделять на три подсемейства: нейротрофины, подсемейство глиального фактора и подсемейство цилиарного фактора [1]. Нейротрофины вырабатываются преимущественно клетками центральной (ЦНС) и периферической нервной системы [2]. Они играют ключевую роль в регуляции функций клеток нервной системы, их выживания, пролиферации или дифференцировки в ходе онтогенеза. Нейротрофины также участвуют в регуляции работы нейротрансмиттерных систем и в нейрорегенерации при различного рода патологических процессах (ишемии, травмах и др.). Помимо этого, они вовлечены в ряд физиологических и патофизиологических процессов за пределами ЦНС и оказывают влияние на многие другие клетки в организме. Например, нейротрофин BDNF влияет на кардиомиоциты [3], что объясняет его роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний.

Нейротрофины можно использовать как диагностические и прогностические маркёры ряда физиологических и патофизиологических процессов в нервной системе, а также для терапии состояний, при которых необходима стимуляция нейрорегенерации, что описано в ряде недавних работ как в отечественной [4, 5], так и зарубежной литературе [6–8].

К нейротрофинам относится фактор роста нервов (*англ.* nerve growth factor, NGF) — первый идентифицированный и охарактеризованный полипептид данной группы; нейротрофины 3, 4/5 и 6 (*англ.* neurotrophin 3 (NT-3)), NT-4/5 и NT-6 соответственно [9]), а также нейротрофический фактор мозга (*англ.* brain derived neurotrophic factor, BDNF). BDNF, впервые описанный в 1982 году [10], представляет особый интерес, поскольку он связан с патогенезом множества социально значимых заболеваний, известен как модулятор нейрорегенерации при травмах нервной системы, а также в качестве индуктора нейрональной или олигодендроцитарной дифференцировки клеток-предшественников. Показано, что BDNF стимулирует и поддерживает функции и активность нейронов, их рост, развитие и выживаемость, а также пластичность (это необходимо для обучения и запоминания). Он также является важным регулятором долговременной потенциации в гиппокампе и других регионах мозга. BDNF задействован в росте, развитии и пластичности глутаматергических и ГАМКергических синапсов, влияет на серотонинергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию через модулирование нейрональной дифференциации, служит как паракринным, так и аутокринным фактором на пресинаптических и постсинаптических участках [11, 12]. Наконец, неоспорима роль BDNF в патогенезе злокачественных новообразований в качестве как онкогена, так и онкосупрессора (подробно обсуждается в обзоре [13])

при нейроэпителиальных опухолях и при опухолях другого гистогенеза [14, 15].

Как в фундаментальных исследованиях, так и в трансляционной медицине особый интерес представляет влияние BDNF на клеточную дифференцировку. Стимуляцию олигодендроцитарной дифференцировки интенсивно изучают с целью коррекции потери миелиновых волокон при аутоиммунных демиелинизирующих заболеваниях, а также травмах и гипоксикоишемических повреждениях ЦНС, сопровождающихся демиелинизацией. Терапия при этом может быть направлена как на предотвращение или снижение процесса демиелинизации и гибели олигодендроцитов, так и на стимуляцию ремиелинизации и образования пула функциональных олигодендроцитов, осуществляющих ремиелинизацию [16]. Стимуляция и направленная регуляция нейрональной дифференцировки (например, направление дифференцировки клеток-предшественников в сторону определённой субпопуляции нейронов), в том числе с использованием BDNF, также может быть одной из стратегий, позволяющих восполнить некоторые популяции клеток у пациента. Более того, при патологических состояниях, сопровождаемых массовой гибелью нейронов (например, при спинномозговой травме или черепно-мозговой травме), большие надежды возлагаются на комбинированную терапию, где поражённый участок ткани замещают тканеинженерной конструкцией в сочетании с нейрональными прогениторными клетками (НПК) либо мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) и/или дополненной биоактивными молекулами, стимулирующими дифференциацию клеток в направлении нейронов и/или олигодендроцитов, а также стимулирующими секрецию прорегенеративных молекул трансплантированными клетками [17, 18]. К таким биоактивным молекулам относят и BDNF.

Важно отметить: разные варианты полипептида BDNF, образующиеся в ходе процессинга, влияют и на запрограммированную клеточную гибель, что было показано вскоре после открытия и характеристики нейротрофинов. Таким образом, роль BDNF может заключаться не только в стимулировании и дифференцировке определённых клеток, но и в угнетении некоторых субпопуляций клеток, что необходимо в ходе онтогенеза или в ответ на разного рода патологические и физиологические состояния [19].

Со времени опубликования нескольких подробных отечественных обзоров, посвящённых BDNF, его функциям, клеточным рецепторам, влиянию на множество физиологических процессов, роли в развитии ряда заболеваний (в частности, патологий нервной системы и т.д.) [20–22], вышло в печать довольно много новых работ в этой области. Появились новые данные о BDNF, в том числе те, которые раньше не учитывались при дизайне экспериментов и интерпретации результатов. Например, пересматривается и дополняется представление

об особенностях экспрессии гена *BDNF* человека (число транскриптов этого гена, паттерны экспрессии этих транскриптов на разных этапах дифференцировки и в зависимости от стимулов [23, 24]). Появились новые инструменты и ресурсы: например, созданная в 2023 году база данных BDNF DNA Methylation Map (https://lwheinsberg.shinyapps.io/BDNF_DNAmap/), где собрана информация об известных на настоящий момент паттернах метилирования CpG-островков (протяжённых последовательностей ДНК с динуклеотидами C и G) гена *BDNF* человека, а также фенотипах, ассоциированных с такими паттернами. Давно известно, что BDNF играет одну из ключевых ролей в клеточной дифференцировке в нервной системе, однако в отечественной литературе отсутствуют обзоры недавних публикаций о роли BDNF в клеточной дифференцировке и дедифференцировке в нервной системе. Завершившаяся в 2023 году пандемия COVID-19 привела к развитию неврологических осложнений у ряда людей, перенёсших данное заболевание. При этом несколько независимых исследований сообщают о влиянии COVID-19 на уровень BDNF и, предположительно, на процессы в нервной системе, в которых он участвует.

Цель данной работы — обобщить современные данные об экспрессии *BDNF*, его транскрипционных вариантах, рецепторах, молекулярных механизмах

и сигнальных путях регуляции функций BDNF с акцентом на нерешённые задачи по изучению биологии BDNF и его трансляционный потенциал.

BDNF И ЕГО мРНК В КЛЕТКАХ, ТКАНЯХ И ОРГАНАХ ЧЕЛОВЕКА

Полипептид BDNF, а также мРНК, транскрибируемая с гена *BDNF*, кодирующего этот полипептид, обнаружены у человека в спинном мозге и большинстве участков головного мозга, включая обонятельную луковицу, кору, гиппокамп, базальные отделы переднего мозга, средний мозг, гипоталамус, ствол головного мозга [9]. В мозге BDNF вырабатывается глутаматергическими нейронами, микроглией и глиальными клетками, такими как астроциты, изолированные от коры и гиппокампа, но не от полосатого тела. Вне нервной системы BDNF был обнаружен в эндотелиальных клетках [25], кардиомиоцитах [26], гладкомышечных клетках сосудов [25], лейкоцитах [27], тромбоцитах и мегакариоцитах [28] (рис. 1). А мРНК, транскрибируемая с гена *BDNF*, также обнаруживается в тимусе [29], печени [29], селезёнке [29], сердце [30], лёгких [30] и в других тканях, хотя и в количествах более низких, чем в мозге (рис. 2).

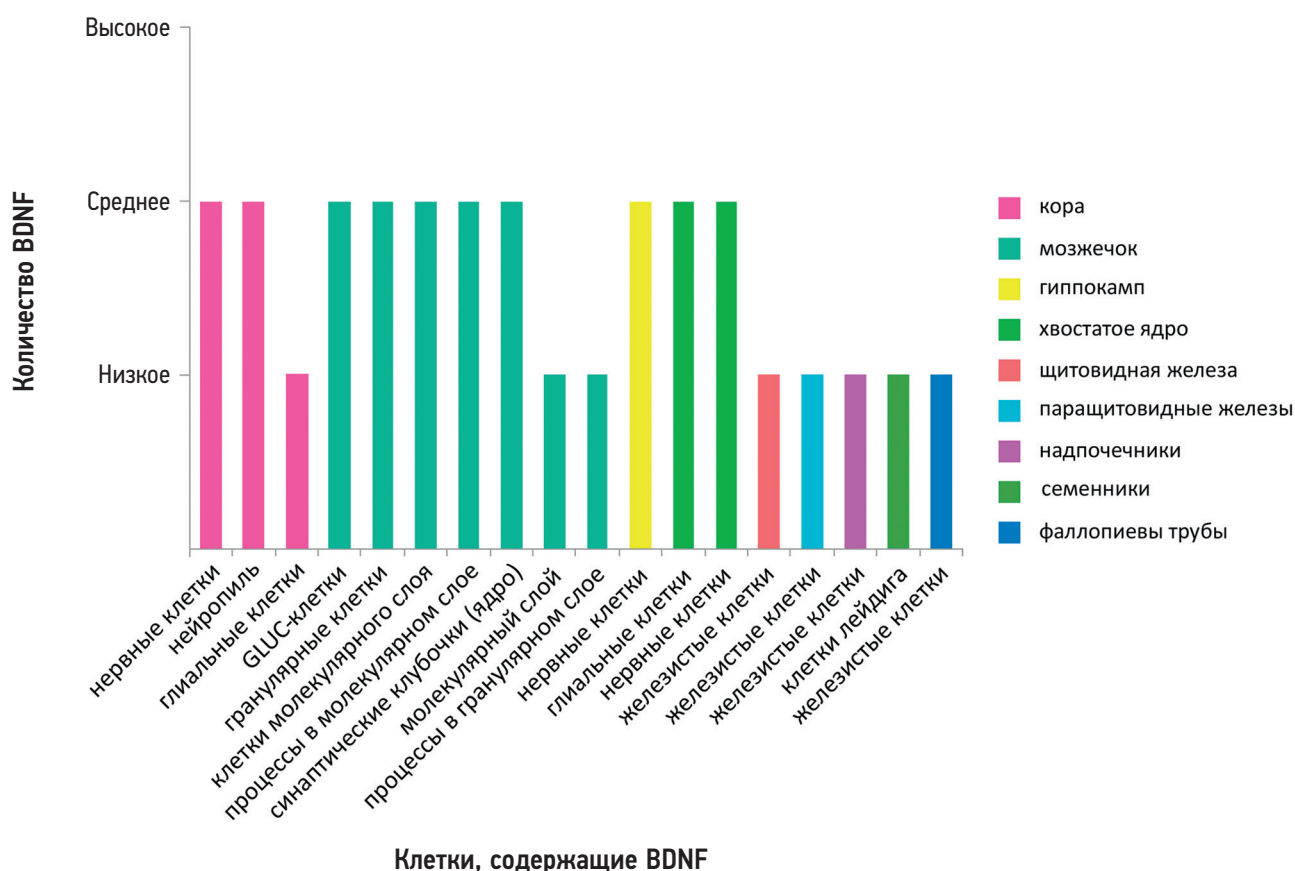


Рис. 1. Экспрессия BDNF в клетках человека (данные <https://www.proteinatlas.org/>, изображение модифицировано авторами).
Fig. 1. Expression of BDNF in human cells (data from <https://www.proteinatlas.org/>, modified by the authors).

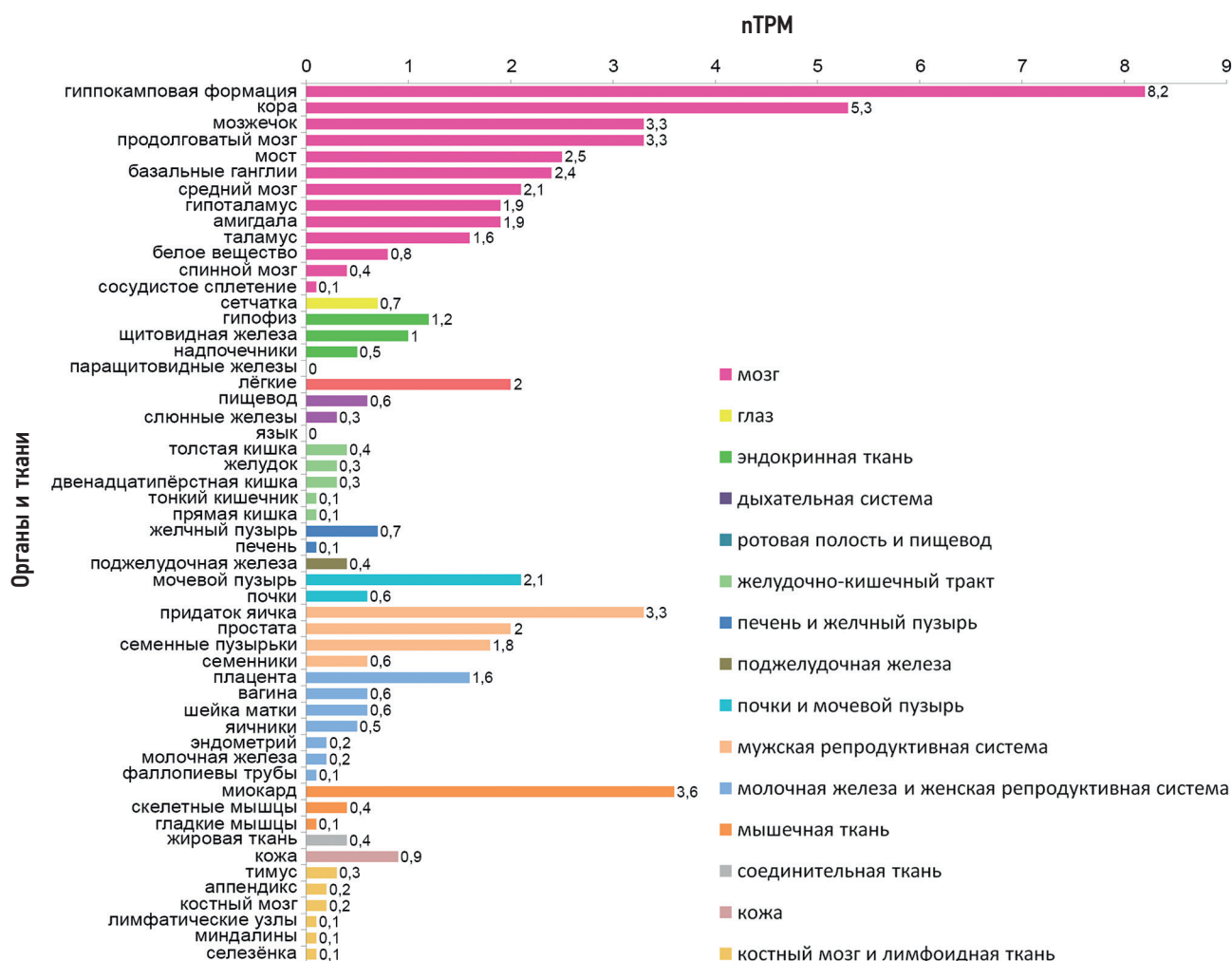


Рис. 2. Экспрессия BDNF в тканях и органах человека (данные <https://www.proteinatlas.org/>, изображение модифицировано авторами). nTPM — нормализованные транскрипты на миллион.

Fig. 2. BDNF expression in human tissues and organs (data from <https://www.proteinatlas.org/>, modified by the authors). nTPM — normalized transcripts per million.

У человека изменение уровня BDNF характерно для таких нейropsychиатрических и нейродегенеративных заболеваний, как депрессия [31], шизофрения [32], биполярное расстройство [33], болезнь Паркинсона [34], рассеянный склероз [35], болезнь Хантингтона [36], тревожное расстройство [37, 38] и др.

С недавнего времени к списку этих патологий можно добавить и COVID-19. Так, крайне интересна недавняя работа, в которой сообщается о снижении уровня BDNF в плазме крови у пациентов с COVID-19 (более выраженном у пациентов мужского пола). Это может объяснять многие нейropsychологические последствия COVID-19 [39]. Пониженная концентрация BDNF у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми подтверждается и данными другого исследования ($p=0,023$) [40], причём статистически значимая разница уровня BDNF была наиболее значимой при сравнении со здоровыми индивидами пациентов с COVID-19 и неврологическими осложнениями ($p=0,010$). В то же

время ещё одна публикация сообщает о повышении уровня BDNF в слюне и крови у пациентов с COVID-19 во время госпитализации и о последующем его снижении, наблюдающемся в течение как минимум шести месяцев после выздоровления [41]. Наконец, у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 были обнаружены антитела IgG к BDNF [42]. Причина этого и молекулярный механизм, запускающий продукцию таких антител при COVID-19, до сих пор не установлены. В то же время выявление этих механизмов, предположительно, может помочь предотвратить некоторые связанные с COVID-19 неврологические осложнения. Так как пандемия COVID-19 — это недавнее событие, неудивительно, что такие работы ещё не проведены. Здесь мы указываем на их актуальность и потенциальную медико-социальную значимость.

Далее, терапия экзогенным BDNF либо стимулирование выработки эндогенного BDNF рассматриваются как методы, позволяющие частично восстановить

нейрональную пластичность и активность мозга при ишемии головного мозга, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона [43–45]. Более того, неоспоримым потенциалом для использования в клинике обладают пептиды-миметики BDNF с агонистической активностью [19]. Концентрация BDNF также меняется при травме головного и спинного мозга, ишемии и т.д., что подробно описано в недавнем обзоре [4]. Результаты транскриптомного анализа указывают, что для МСК человека (по сравнению с рядом дифференцированных клеток, например, фибробластов, остеобластов, хондроцитов, адипоцитов и, предположительно, многих других) характерен повышенный примерно в 20 раз уровень экспрессии BDNF [46]. Секреция BDNF клетками МСК, трансплантированными в зону травмы, является одним из механизмов, лежащих в основе терапевтического нейрорегенеративного эффекта от такой трансплантации [47]. Трёхмерные тканеинженерные матрицы с иммобилизованным BDNF используются в тканевой инженерии и оказывают BDNF-опосредованное влияние на клетки-прогени-торы или стволовые клетки в контексте нейрональной дифференцировки либо поведения в тканевом микроокружении нервной системы. Так, например, использование матрикса на основе нанофибрилл с иммобилизованным BDNF стимулировало пролиферацию нейральных стволовых клеток (НСК) и способствовало образованию нейронов и олигодендроцитов [48, 49]. Стимулирование выработки эндогенного BDNF возможно с помощью физических упражнений [50, 51]; однако, учитывая невозможность таких упражнений (к примеру, при многих видах травм), практический интерес представляет поиск биологически активных регуляторных молекул, способных повышать уровень прорегенеративных форм BDNF. Интересен и подход, позволяющий фармакологически модулировать профиль экспрессии различных транскриптов *BDNF* или их трансляцию, приводящий к предпочтительной транскрипции или трансляции

одного из вариантов [52], что может быть функционально значимо, если роль разных транскриптов *BDNF* в клетке различна.

ГЕН *BDNF* ЧЕЛОВЕКА

У человека ген *BDNF* (рис. 3), кодирующий полипептид BDNF, находится на хромосоме 11p13–14, и его длина составляет примерно 70 кб. Он состоит из 11 экзонов: I–V, Vh, VI–VIII, VIIIh и IX. Среди них 9 экзонов (I–V, Vh, VI, VII, IX) содержат функциональные промоторы, приводящие к образованию множества транскриптов [23, 52]. Хотя ранее считалось, что у человека 17 транскриптов гена *BDNF*, на данный момент можно считать, что их 20: I, IIa, IIb, IIc, III, IV, IV–VIII–IX, V, V–VIII, V–VIII–VIIIh, V–Vh, VIa, VIa–VIII–IX, VIb, VIb–VIII–IX, VIb–IXbd, VIIa, VIIb, IXabcd, IXabd, так как к ранее охарактеризованным 17 транскриптам недавно были добавлены ещё три: IV–VIII–IX, VIa–VIII–IX и VIb–VIII–IX [19].

Несмотря на такое количество экзонов, последовательность, кодирующая предшественник BDNF, находится лишь в экзоне IX. Остальные экзоны содержат различные участки альтернативного сплайсинга, что не редкость для генов, но такое большое их количество является отличительной характеристикой гена *BDNF*. Экзон IX может подвергаться внутреннему сплайсингу и подразделяется на четыре участка — a, b, c и d [53]. В результате альтернативного сплайсинга образуется ряд различных транскриптов *BDNF*, имеющих общую последовательность — кодирующий участок на 3' конце экзона IX. Транскрипция останавливается в экзоне IX на двух участках полиаденилирования, в результате чего образуются два разных вида мРНК: один содержит короткую 3' нетранслируемую область (0,35 кб), а другой — длинную (2,85 кб). Транскрипты с короткой нетранслируемой областью (*англ.* untranslated region, UTR) локализованы в теле нейрона (перикарионе), в то время как транскрипты с длинной

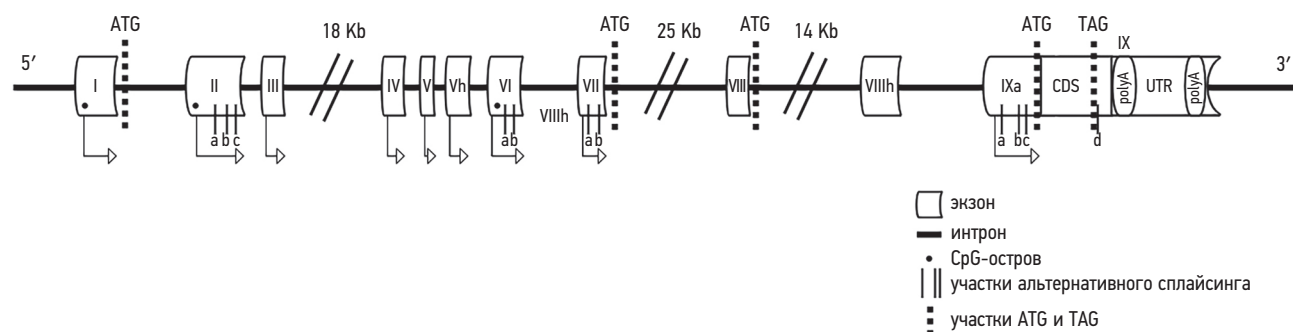


Рис. 3. Структура гена *BDNF* человека. Стрелки обозначают участки старта альтернативного сплайсинга. UTR — нетранслируемый участок, PolyA — поли(A) сайт, CDS — кодирующая последовательность, ATG — старт-кодон, TAG — стоп-кодон. Иллюстрация модифицирована авторами из [39].

Fig. 3. Structure of the human *BDNF* gene. Arrows indicate alternative splicing start sites. UTR — untranslated region, PolyA — poly(A) site, CDS — coding sequence, ATG — start codon, TAG — stop codon. Illustration is modified by the authors from [39].

UTR транспортируются в дендриты, где они регулируют дендритную морфологию и влияют на долговременную потенцию [54–56].

В экзонах I–VII расположены промоторы, определяющие тканеспецифическую (региональную) и специфическую для определённых типов клеток экспрессию мРНК *BDNF*. Так, транскрипты с экзонов II и VII экспрессируются только в мозге, тогда как транскрипты экзонов I, IV и V можно обнаружить в периферической нервной системе; при этом принято считать, что транскрипты с экзонов VI и IX экспрессируются во всех тканях и клетках [57, 58]. Экспрессия разных транскриптов происходит в ответ на различные стимулы. Например, значительное возрастание экспрессии транскрипта с экзонов VIII–IX (по сравнению с экспрессией с экзонов I–IX и IX) происходит при деполяризации клеток, вызванной обработкой KCl, причём оно наиболее значительно в НПК по сравнению с нейронами и астроцитами [23]. Показано также, что транскрипты IV–VIII–IX и VI–VIII–IX преимущественно экспрессируются на ранних этапах развития мозга, в то время как транскрипт V–VIII–IX характерен для взрослого мозга [59]. Транскрипты, содержащие экзоны II, III, IV, V и VII, по большей части специфичны для мозга, в то время как другие мРНК *BDNF* экспрессируются на разных уровнях в других тканях. За пределами нервной системы выше всего экспрессия транскриптов, содержащих экзоны VI и IXabcd; так, их высокие уровни были обнаружены в тканях сердца, лёгкого, скелетных мышц, яичек, простаты и плаценты [52].

Всё это необходимо учитывать при дизайне исследований и анализе экспрессии мРНК *BDNF*. Если разные транскрипты *BDNF* выполняют разные функции, отвечают на разные стимулы, являются биомаркерами различных физиологических и патологических процессов, то полноценный анализ экспрессии *BDNF* должен основываться либо на анализе всех транскриптов, либо на анализе транскриптов, релевантных целям и задачам исследования. Противоречия в результатах по экспрессии *BDNF*, которые получены в разных работах, проведённых на схожих когортах и клеточных субпопуляциях, могут объясняться тем, что разные группы исследователей измеряли уровень разных транскриптов данного гена. Мы указываем на необходимость того, чтобы при сравнении данных по экспрессии *BDNF*, полученных в разных работах, проводилось сопоставление данных по одним и тем же транскриптам. Характерный паттерн экспрессии определённых транскриптов гена *BDNF* в ответ на определённые стимулы может оказаться новым маркером, позволяющим оценить функциональное состояние клеток и их принадлежность к определённой клеточной субпопуляции. Между тем оценка профиля экспрессии всех транскриптов гена *BDNF* в разных клеточных субпопуляциях нервной системы в норме и при патологии, а также на разных этапах клеточной дифференцировки — всё ещё нерешённая задача.

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *BDNF* ЧЕЛОВЕКА

Экспрессия гена *BDNF* регулируется множеством механизмов. Так, на транскрипцию *BDNF* могут влиять метилирование и гидроксиметилирование ДНК, модификации гистонов, определённые микроРНК и т.д. У млекопитающих метилирование и гидроксиметилирование ДНК осуществляется по остаткам цитозина в составе CpG-динуклеотидов. Обычно CpG группируются в промоторных областях или рядом с ними (CpG-островки). Такая модификация ДНК — один из факторов, регулирующих транскрипцию с определённых промоторов *BDNF* в различных условиях. Например, показано, что регуляторный белок MeCP2 распознаёт метилированные CpG в промоторе *BDNF*, связывается с ними и рекрутирует многокомпонентный комплекс, включающий в себя гистондеацетилазу 1 и гистондеацетилазу 2 (англ. histone deacetylase, HDAC) — HDAC1 и HDAC2 соответственно. Это в свою очередь приводит к локальному деацетилированию гистонов, компактизации хроматина и снижению экспрессии гена *BDNF* [60]. Промотор IV является наиболее изученным в плане влияния метилирования ДНК на экспрессию *BDNF*. Например, в образцах тканей мозга людей после самоубийства в промоторе IV гена *BDNF* в области Вернике наблюдался значительно более высокий уровень метилирования ДНК по сравнению с образцами тканей мозга людей, умерших по иным причинам, при этом детектировалось снижение уровня транскрибируемой с него мРНК [61]. В недавнем обзоре A. Treble-Barna и соавт. [62] подробно обсуждается роль метилирования и гидроксиметилирования ДНК в регуляции экспрессии *BDNF* и приводится ссылка на онлайн-ресурс, в котором собрана информация об известных на настоящий момент CpG гена *BDNF* человека и паттернах их метилирования, а также фенотипах, ассоциированных с такими паттернами (https://lwehnsberg.shinyapps.io/BDNF_DNAmap/) [62]. Как мы уже упоминали выше, модификации гистонов влияют на упаковку хроматина и определяют доступность ДНК для регуляторов транскрипции. В свою очередь, фармакологическая модуляция модификаций гистонов может влиять на экспрессию *BDNF*. К примеру, показано, что ингибитор HDAC вориностат приводит к увеличению уровня мРНК *BDNF*. Более того, обработка малой молекулой RGFP966, ингибитором HDAC3, приводила и к возрастанию уровня экспрессии *BDNF*, и к связыванию фактора BRD4 с промоторной областью гена *BDNF*. Далее, фармакологическое ингибирование BRD4 малой молекулой JQ1 нивелировало стимулирующий эффект вориностата на уровень экспрессии *BDNF* [63]. Кроме того, уровень экспрессии *BDNF* может регулироваться микроРНК. МикроРНК — это класс малых некодирующих одноцепочечных молекул РНК длиной 18–25 нуклеотидов, способных связываться с 3'-нетранслируемыми областями

(3'UTR) мРНК-мишеней и приводить к деградации мРНК-мишени или подавлять трансляцию. В нервной системе уровень и разнообразие микроРНК различны в разных типах клеток. микроРНК являются ключевыми участниками таких процессов, как нейрогенез, созревание нейронов, формирование синапсов, направление аксонов, рост нейритов и поддержание пластичности нейронов. Биосинтез BDNF регулируется микроРНК по принципу отрицательной обратной связи, т.е. повышение уровня BDNF стимулирует экспрессию определённых микроРНК, а повышение уровня этих микроРНК подавляет экспрессию гена *BDNF* (подробно обсуждается в обзоре J. Keifer и соавт. [64]). Изменения в соотношении уровней BDNF и регулирующих его микроРНК, предположительно, вносят свой вклад в патогенетические механизмы, связанные с нейродегенеративными заболеваниями или нервно-психическими расстройствами. Это значит, что микроРНК, чьими мишенями являются определённые транскрипты *BDNF*, могут представлять терапевтическую ценность. Например, теоретически возможно использовать определённые микроРНК для избирательного снижения уровня только определённых транскриптов *BDNF*, что представляет практический интерес. Так, снижение уровня BDNF может являться одной из терапевтических стратегий при глиомах [65]. Как было сказано выше, мРНК *BDNF* представлена двумя пулами транскриптов, различающихся длиной 3'UTR. Интересно, что несколько предсказанных сайтов связывания регуляторных микроРНК расположены исключительно в длинном 3'UTR *BDNF*. Согласно анализу

in silico, экспрессию BDNF потенциально могут регулировать несколько сотен микроРНК [66]. Для некоторых из них влияние на уровень BDNF подтверждено экспериментально. Например, у человека повышенный уровень miR-206 коррелирует с пониженным уровнем BDNF при раке желудка [67], а на клеточной культуре миобластов мыши было показано, что BDNF является мишенью этой микроРНК [68]. Супрессия miR-10a-5p в МСК, полученных из костного мозга, приводила к усилению BDNF-опосредованного терапевтического эффекта от этих МСК при спинномозговой травме [69]. Однако оценка влияния на BDNF всей панели сотен таких микроРНК [66], индивидуально и в разных сочетаниях, ещё не проведена. Наконец, существует антисмысловая по отношению к гену *BDNF* длинная некодирующая РНК BDNF-AS (англ. BDNF-antisense), расположенная в хромосомном участке 11p14, чья роль в различных патологических состояниях человека подробно описана в недавнем обзоре [70].

ПРОЦЕССИНГ ПОЛИПЕПТИДА BDNF ЧЕЛОВЕКА

Образование функционального зрелого полипептида BDNF — это многостадийный процесс, при котором образуются несколько полипептидов-предшественников, также обладающих биологической активностью (рис. 4).

Сначала в ходе трансляции на гранулярном эндоплазматическом ретикулуме синтезируется preproBDNF — неактивный полипептид, предшественник BDNF.

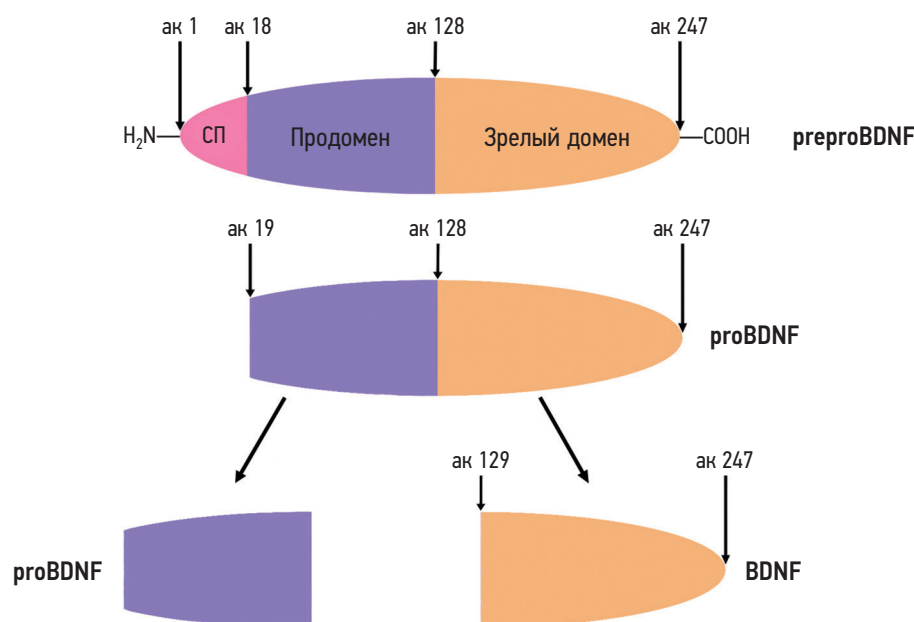


Рис. 4. Схема процессинга полипептида BDNF. Стрелки указывают на известные сайты расщепления пептидов протеазами. Цифрами обозначены позиции некоторых аминокислот (ак) в полипептидной цепи. СП — сигнальный пептид. Иллюстрация модифицирована авторами из [12].

Fig. 4. BDNF polypeptide processing scheme. Arrows indicate known protease cleavage sites. The numbers indicate the positions of some amino acids (ак) in the polypeptide chain. СП — signal sequence. Illustration is modified by the authors from [12].

Далее происходит отщепление N-терминального сигнального пептида, что приводит к образованию полипептида proBDNF [57, 71]. Затем proBDNF мигрирует в комплекс Гольджи, где он проходит либо традиционный, либо регулируемый секреторный путь. В транс-сети Гольджи proBDNF подвергается множественным пост-трансляционным модификациям, включая N-гликозилирование. В везикулах proBDNF расщепляется на полипептид BDNF (~13 кДа) и на proBDNF (~17 кДа) при помощи эндопротеаз внутри клетки либо конвертаз в секреторных гранулах. Часть proBDNF также секретируется из клетки без расщепления, и уже вне клетки расщепляется до BDNF такими факторами, как, например, фурин-подобные пропротеинконвертазы [72], плазмин и толлоидоподобные металлопротеиназы [38, 73]. Полипептид BDNF содержит несколько сайтов миристилирования и гликозилирования, а также участки образования дисульфидных связей [74].

Интересно, что для секреции BDNF характерны суточные колебания, обусловленные циркадными ритмами (так, в плазме крови его уровень значительно меняется в течение суток) [75]. Существование таких колебаний необходимо учитывать при дизайне эксперимента с животными моделями или пациентами, а также при публикации результатов важно указывать время суток, когда проводился забор биоматериала. Такая информация, несмотря на её важность, как правило, в публикациях отсутствует. Между тем именно суточными колебаниями уровня BDNF может объясняться противоречивость ряда результатов, полученных разными группами исследователей на схожих когортах (например, на когортах пациентов с COVID-19, где в некоторых исследованиях наблюдали повышение, а в других — понижение уровня BDNF). Целесообразным представляется исследование недостаточно изученных суточных колебаний уровня BDNF в тканях ЦНС, однако имеющиеся данные позволяют предположить, что существует корреляция между концентрацией BDNF в периферической крови и в тканях мозга у ряда лабораторных животных (данные обобщены в недавнем обзоре [76]).

Наконец, очевидна необходимость исследований по поиску малых молекул, способных регулировать транскрипцию *BDNF*, использование которых, в том числе *in vivo*, может модулировать уровень BDNF. Уже охарактеризован ряд веществ, которые могут модулировать уровень BDNF: например, биологически активные вещества, содержащиеся в растениях, таких как экстракт *Panax ginseng* [77]. Далее, недавно была разработана тест-система для высокопроизводительного *in vitro* скрининга малых молекул на нейронах гиппокампа мыши, а использование данной тест-системы и библиотеки LOPAC (Library of Pharmacologically Active Compounds, библиотека биологически активных веществ) позволило идентифицировать кандидатные молекулы, которые предположительно можно применять

для повышения концентрации BDNF в тканях и клетках, где по каким-либо патофизиологическим причинам она понижена по сравнению с нормой [78]. Учитывая возможную разницу в регуляции экспрессии гена, кодирующего *BDNF* у мыши и человека, необходимо создание такой же тест-системы на основе нейронов человека. Более того, с учётом возможной разницы этой регуляции и отличия паттернов экспрессии всех транскриптов данного гена в нейронах разного типа и локализации более точными будут несколько тест-систем, основанных на использовании нейронов «разного фенотипа» (например, ГАМКергических и т.д.).

РЕЦЕПТОРЫ И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ BDNF

Известно, что нейротрофины связываются с двумя классами рецепторов: тирозинкиназным рецептором B (TrkB) и рецептором фактора роста нервов (p75). При этом процессированный BDNF преимущественно связывается с рецептором TrkB, с которым у него высокое сродство, что было показано еще в 1991 году вскоре после выделения и характеристики BDNF [79, 80]. Все нейротрофины имеют характерную трёхмерную структуру, содержащую гидрофобное ядро между тремя парами антипараллельных β -тяжей и цистеиновый узел, образованный остатками цистеина [81]. Аминокислотная последовательность зрелого BDNF примерно на 50% совпадает с последовательностями NGF, NT-3 и NT4/5 [9, 82], а это в свою очередь приводит к тому, что с «классическим рецептором BDNF», TrkB, могут связываться и другие нейротрофины, хотя и с меньшей аффинностью. Интересно, что процессированная форма BDNF и белок-предшественник proBDNF приводят к диаметрально противоположным результатам при взаимодействии с рецепторами на клеточной поверхности, что обуславливает многообразие эффектов, опосредованных нейротрофином. Так, взаимодействие незрелой формы proBDNF с рецепторным комплексом, состоящим из рецептора нейротрофина p75 и сортилина, приводит к индукции апоптоза [83–85], в то время как первоочередная функция нейротрофических факторов заключается именно в поддержании выживания, функционирования и дифференцировки клеток нервной системы. Почти сразу после того, как нейротрофины и их рецепторы были охарактеризованы, авторы работ [86–89] установили, что активация p75 может повлечь за собой гибель клеток ЦНС, и эти данные были подтверждены в дальнейших исследованиях. Вышеупомянутый трансмембранный белок p75 является универсальным рецептором, к которому все зрелые нейротрофины обладают примерно одинаковой аффинностью; при этом сродство пронеиروتрофинов к данному рецептору существенно выше, чем у соответствующих процессированных форм

[89]. BDNF взаимодействует на поверхности клеток с киназой TrkB, который представлен тремя изоформами: полноразмерным TrkB full length (TrkB-FL) и двумя укороченными формами: TrkB-T1 и TrkB-T2 [90, 91]. Процессированный BDNF и рецепторы к нему присутствуют в нейронах и глиальных клетках, таких как астроциты, микроглия и миелин-образующие олигодендроциты [92], однако профиль экспрессии рецепторов BDNF в нейронах и клетках глии довольно сильно отличается. Так, например, полноразмерная форма рецептора TrkB-FL, преимущественно представленная как в нейронах, так и в глиальных клетках, индуцирует канонические внутриклеточные киназные каскады, в то время как укороченные изоформы TrkB-T1 и TrkB-T2, характерные в основном для глиальных клеток, таких как астроциты, запускают временный и неканонический сигнальный путь [91]. Даже в одном типе клеток — олигодендроцитах — распределение изоформ рецепторов TrkB неравномерно: так, например, полноразмерная изоформа TrkB представлена в олигодендроцитах базальных отделов переднего мозга, но не коры головного мозга [93, 94].

Понимание того, какие рецепторы участвуют в BDNF-опосредованной миелинизации нервных волокон ЦНС, является важным аспектом при детальном изучении механизмов данного процесса. В передаче сигнала от BDNF рецепторы p75 и TrkB задействованы как по отдельности, так и в составе рецепторного комплекса TrkB/p75. При связывании лиганда с комплексом TrkB/p75 происходит активация сигнальных путей, направленных на выживание нейронов и рост отростков. Интересно, что p75 может взаимодействовать с каждой из изоформ TrkB. Укороченные изоформы TrkB-T1 и TrkB-T2 выполняют роль конкурентных ингибиторов полноразмерной формы рецептора: отсутствие внутриклеточного тирозинкиназного домена делает невозможной передачу сигнала внутрь клетки при связывании с лигандом. Стоит также отметить, что при димеризации полноразмерной и укороченной изоформ рецептора TrkB происходит формирование нефункциональных гетеродимеров [80, 95, 96]. Интересно, что BDNF сохраняет способность усиливать миелинизацию нейронов при сокультивировании с олигодендроцитами, полученными от мышей, нокаутных по гену рецептора p75, тем самым подтверждая, что экспрессия p75 не является необходимой для BDNF-опосредованной миелинизации. Экспрессия маркерных белков миелиновой оболочки была неизменной в мозге мышей, нокаутных по гену рецептора p75, по сравнению с мышами дикого типа. Напротив, фосфорилирование тропомиозин-рецепторной киназы TrkB коррелирует с миелинизацией нервных волокон; при этом блокирование TrkB-опосредованного сигнального пути приводит к ингибированию «промиелинизирующего эффекта» BDNF. Данный факт даёт основание полагать, что BDNF усиливает миелинизацию нервных волокон ЦНС через активацию олигодендроцитарных полноразмерных рецепторов TrkB [97, 98].

Достоверно установлено, что BDNF-опосредованная миелинизация нервных волокон происходит через активацию олигодендроцитарных рецепторов TrkB [93, 99, 100]. Однако мыши, нокаутные по гену рецептора TrkB, умирают практически сразу после рождения [101, 102], что затрудняет исследование механизмов, лежащих в основе BDNF-опосредованной миелинизации. Выявлено, что TrkB участвует в регуляции миелинизации ЦНС *in vivo*, но в зависимости от типа клеток и в зависимости от участка головного мозга. Делеция TrkB в нейральных прогениторных клетках приводила к значительному снижению представленности белков миеллина в неокортексе, уменьшению количества миелиновых аксонов и утоньшению миелиновой оболочки в мозолистом теле взрослых мышей [103]. Это подтверждает, что экспрессия TrkB необходима для более выраженной миелинизации в головном мозге [104]. Роль сигнального пути BDNF/TrkB в миелинизации нервных волокон ЦНС обусловлена запускаемыми внутриклеточными сигнальными каскадами, включая Ras/MAPK/ERK-, PI3K/Akt-киназные каскады, а также активацию фосфолипазы C γ [6, 105]. Действительно, активация обоих ERK и Akt-киназных путей способствует процессу миелинизации, в том числе олигодендроцитарной дифференцировке и образованию миелиновой оболочки аксонов [106–111]. ERK1/2-киназный путь является ключевым в регуляции BDNF-опосредованной миелинизации; эти данные подтверждаются исследованиями *in vivo*, где блокирование активности киназ ERK1/2 в зрелых олигодендроцитах приводило к массовому снижению миелинизации и дегенерации аксонов [107, 112, 113]. Важно отметить, что, согласно недавнему исследованию, BDNF способен поступать в клетку независимо от связывания с каким-либо рецептором, а также его мишенями могут быть сигнальные белки в цитоплазме [114]. Таким образом, отсутствие описанных выше рецепторов не означает, что BDNF не сможет напрямую влиять на сигнальные пути в такой клетке. Очевидно, что только для секретруемой формы BDNF, но не для BDNF, ковалентно связанного с биоинженерным матриксом, существует возможность участвовать в такой передаче сигнала. Поэтому необходимо более детальное изучение сигнальных путей, регулируемых разными формами BDNF. О существовании рецептор-независимого сигнального пути BDNF сообщает только одна работа [114], поэтому эти данные требуют независимой экспериментальной проверки. В этой работе также показано, что активация данного сигнального пути приводит к транслокации фактора NRF2 в ядро и к инициированию транскрипции его генов-мишеней (к ним относится и ген *BDNF*). При этом известно, что NRF2 необходим для нейрональной дифференцировки НПК [115].

Экспрессия рецепторов, участвующих в активации вышеописанных сигнальных путей, различается в зависимости от типа ткани и этапа онтогенеза. Так, в 2023

году были опубликованы результаты детального анализа паттернов и динамики изменения экспрессии BDNF и рецепторов TrkB и p75 человека и некоторых других млекопитающих (в том числе крысы и мыши) на разных этапах онтогенеза, в разных тканях и в разных участках мозга [24]. В работе, в частности, были использованы данные транскриптома мозга человека в ходе развития, представленные в атласе BrainSpan (<https://www.brainspan.org/>). Однако ещё не проведены сбор и детальный анализ таких же данных транскриптома при ряде патологических состояний и их сравнение с транскриптомом здоровых индивидуумов на всех этапах развития заболевания и в разных клеточных субпопуляциях (т.е. с использованием метода секвенирования единичных клеток, *англ.* single-cell sequencing).

Здесь надо отметить, что не только пониженная концентрация BDNF, но и её повышение могут быть связаны с нежелательными явлениями (неблагоприятным физиологическим ответом). Так, например, при патологическом состоянии, известном как гиперактивный мочевого пузыря (ГМП), детектируется повышенный уровень BDNF в моче, причём в экспериментах на крысах показано, что повышенная концентрация BDNF — это один из факторов, которые могут приводить к ГМП [116]. Помимо этого, повышенная концентрация BDNF может быть связана с эпилепсией [117]. В работах на мышах показано, что повышенная концентрация BDNF приводила к повышению тревожности у животных, они хуже размножались, наблюдались и другие негативные поведенческие изменения [118]. Таким образом, в работах, предлагающих использовать BDNF для терапии, необходимо точное определение верхней границы его концентрации, превышение которой может приводить к нежелательному физиологическому ответу.

BDNF В НЕЙРОНАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ

Хорошо известно, что BDNF является одним из ключевых факторов нейрональной или олигодендроцитальной дифференцировки НСК [119], НПК [120, 121], а также индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) [122] и прямо репрограммированных нейральных прогениторных клеток [123] человека и/или грызунов как *in vitro*, так и *in vivo*. Предполагается, что такая регуляция осуществляется в том числе через сигнальные пути ERK1/2 MAPK, Wnt/ β -catenin и mTOR. Так, показано, что BDNF способен значительно повышать эффективность дифференцировки иПСК мышей в НСК путём активации сигнальных путей MAPK/ERK и Wnt/ β -catenin [124], хотя гены-мишени двух данных сигнальных путей, регулируемые BDNF в ходе такого процесса дифференцировки, ещё предстоит определить. Эффекты BDNF на пролиферацию, выживание и дифференцировку НПК мышей

опосредованы через взаимодействие BDNF не только с TrkA и TrkB, но и с рецептором p75, экспрессия которого увеличивается при повреждениях мозга [125, 126]. При этом показано, что BDNF способствует дедифференцировке клеток Мюллера сетчатки глаза крыс [127], где увеличение его концентрации приводило к активации сигнального пути Wnt и повышению уровня транскрипционных факторов Sox2 и Pax6 в клетках. При культивировании клеток Мюллера с эмбриональными стволовыми клетками (ЭСК), трансфицированными малыми интерферирующими РНК, чьей мишенью является BDNF, происходило снижение уровня Sox2 и Pax6 [127]. Pax6 — ключевой регулятор нейрональной дифференцировки, активирующий пронеурональные и репрессирующий промезодермальные и эндодермальные гены [128]. Поэтому понятно влияние BDNF на нейрональную дифференцировку через сигнальный путь Wnt. В то же время этот сигнальный путь участвует и в дедифференцировке, как было показано на разных клеточных моделях [129, 130]. Таким образом, вероятно, роль Wnt в запуске дифференцировки либо дедифференцировки зависит от типа клеток. Также BDNF спинномозговой жидкости способствует нейрогенезу после внутримозгового кровоизлияния, стимулируя дифференцировку НСК в сторону нейробластов, как было показано на лабораторных животных (крысах) и пациентах с внутримозговым кровоизлиянием [131]. BDNF также увеличивает экспрессию нейрональной синтазы, вырабатывающей монооксид азота во время дифференцировки эмбриональных НПК. Монооксид азота в свою очередь способствует переключению НПК мышей с пролиферации на дифференцировку (*in vivo* и *in vitro*) [132]. В нескольких работах продемонстрировано: BDNF в комбинации с другими факторами роста способствует нейрональной дифференцировке МСК человека, полученных из миндалин, что было оценено по приобретению дифференцировавшимися клетками нейроноподобной морфологии (образование нейритов), а также по повышенной экспрессии нейрональных маркеров (β -III-тубулин, MAP2, NeuN, синаптофизин) [133, 134]. В то же время в работе J.H. Song и соавт. применение только BDNF без других факторов не вызывало нейрональной дифференцировки МСК миндалин человека. Можно предположить, что для успешной индукции нейрональной дифференцировки МСК необходимо сочетать BDNF с «коктейлем» других нейротрофических факторов, например NGF и GDNF [135]. Результаты нескольких исследований показывают, что использование BDNF вместе с другими факторами роста действительно может оказывать более выраженное влияние на нейрональную дифференцировку. J.H. Reyes и соавт. показали, что применение BDNF и GDNF *in vitro* способствует дифференцировке ЭСК мышей в нейроны после транзиторной экспрессии Neurog1 и вызывает заметное увеличение роста нейритов. Данный механизм действия BDNF, вероятно, связан с его влиянием на факторы

транскрипции Brn3a, NeuroD1 и GATA3, необходимые для образования нейронов спирального ганглия [136]. В работе F. Liu и соавт. BDNF в сочетании с NGF стимулировал нейрональную дифференцировку в эмбрионах крыс. Экспрессия β -III-тубулина (нейронального маркера) в клетках была выше всего в случае обработки комбинацией нейротрофинов NGF и BDNF по сравнению с уровнем экспрессии в клетках, обработанных только NGF или только BDNF [137]. Наконец, BDNF стимулировал дифференцировку НПК человека в ГАМКергические нейроны полосатого тела (стриарные нейроны) *in vitro* [121]. У мышей дифференцировка НСК в направлении нейронов или в астроглиальном направлении определяется ген-специфичным метилированием гистонов в области гена *BDNF* либо астроглиального GFAP гистонметилтрансферазой KDM4A/C соответственно [138]. Однако отсутствуют данные о том, работает ли такой же механизм в клетках человека.

Важно отметить, что терапевтический эффект МСК при травмах нервной системы и их влияние на дифференцировку и дедифференцировку в значительной мере опосредованы внеклеточными везикулами (BB) и их молекулярным карго [139, 140]. При этом известно, что BDNF секретируется в составе таких BB. На крысах было показано, что терапевтический нейропротекторный эффект от МСК при внутрижелудочковом кровоизлиянии в мозг основывается во многом на действии BDNF в составе BB [141]. Необходимо изучить роль BDNF в тканях человека не только в секретируемой форме, но и в составе BB, в том числе при влиянии на клеточную дифференцировку. Более того, в экспериментах *in vitro* по оценке уровня BDNF, секретируемого клетками в кондиционную среду, также необходимо оценивать как свободно секретируемый BDNF, так и BDNF в составе BB. При этом важно учитывать, что иммуноферментный анализ не оценивает уровень BDNF внутри BB.

BDNF В ОЛИГОДЕНДРОГЛИАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ

Нейротрофический фактор мозга BDNF секретируется в ответ на нейрональную активность, и повышение его уровня может инициировать каскад глутаматергической нейротрансмиссии, которая активирует N-метил-D-аспартат (NMDA) и рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) на олигодендроглиальных клетках-предшественниках. Активация глутаматных рецепторов в свою очередь способствует выживанию, пролиферации или дифференцировке клеток-предшественников олигодендроцитов у мышей [142]. Показано, что BDNF, воздействуя на рецептор TrkB, активирует сигнальные пути MAPK/ERK, тем самым способствуя дифференцировке в олигодендроциты у мышей и крыс и миелинизации *in vitro* и *in vivo* [109, 143].

В работе J. Langhnoja и соавт. показано, что BDNF способствует дифференцировке в олигодендроглиальном направлении у крыс, а фармакологические ингибиторы рецепторов BDNF TrkA и TrkB подавляют фосфорилирование ERK и олигодендроглиальную дифференцировку [119]. В ЭСК/прогениторах человека BDNF стимулирует пролиферацию и миграцию клеток в ответ на воздействие эпидермального фактора роста (*англ.* epidermal growth factor, EGF) через сигнальный путь PI3K/Akt [144]. Интересно, что при репозиционировании биоактивных веществ на основе метаанализа транскриптома ингибитор LY294002, чьей мишенью является путь PI3K/Akt, был идентифицирован как молекула, стимулирующая олигодендроглиальную дифференцировку у мышей при определенных низких концентрациях [145]. Показано, что BDNF способствует дифференцировке клеток-предшественников олигодендроцитов и их созреванию в зрелые олигодендроциты у мышей и крыс, о чем свидетельствует увеличение экспрессии олигодендроглиальных маркеров: MAG (миелинассоциированный гликопротеин), PLP (протеолипидный протеин) и MBP (основной белок миелина) [146]. У мышей с нокаутом одной аллели *BDNF* (разных возрастов от эмбрионального до постнатального периода, а также у взрослых особей), наблюдалось снижение экспрессии MBP, MAG и PLP, что позволяет предположить, что BDNF играет роль в дифференцировке прогениторов в зрелые олигодендроциты с раннего эмбрионального развития [147]. Примечательно, что BDNF влияет на дифференцировку клеток-предшественников олигодендроцитов в олигодендроциты в базальном отделе переднего мозга, но не оказывает данного эффекта на кортикальные клетки [93]. BDNF, секретируемый астроцитами при поражении белого вещества у мышей, также может способствовать дифференцировке предшественников олигодендроцитов [148]. Внутривенное введение BDNF опосредует олигодендроглиальную дифференцировку и образование миелина при субкортикальном ишемическом инсульте у крыс [149]. В клетках мышей (*in vitro*) BDNF стимулирует дифференцировку НПК в направлении олигодендроцитов [120].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейротрофический фактор мозга BDNF — один из ключевых регуляторов роста и выживаемости нейронов, синаптогенеза, нейрорегенерации, нейрональной или олигодендроглиальной дифференцировки стволовых клеток и клеток-предшественников. Поэтому неудивительно, что нарушения нормального функционирования BDNF характерны для множества заболеваний нервной системы, а экзогенный BDNF или его миметики используются при терапии. В настоящем обзоре суммирована ключевая информация по биологии BDNF и описана его роль в нейрональной и олигодендроглиальной дифференцировке. Однако в данной области остаются неотвеченными многие вопросы, представляющие интерес

с точки зрения как академических, так и прикладных исследований. В частности, неизвестен паттерн экспрессии всех транскриптов гена *BDNF* на разных стадиях дифференцировки и в разных клеточных субпопуляциях, особенности секреции *BDNF* в составе внеклеточных везикул. Не изучены роль рецептор-независимой передачи сигнала *BDNF* (если существование такой передачи будет подтверждено несколькими независимыми исследованиями), циркадные колебания уровня *BDNF* в нервной системе и роль таких колебаний в физиологических и патофизиологических состояниях. Не изучено также влияние перенесённого COVID-19 на уровень и функции *BDNF* в разных тканях и при разных сопутствующих патофизиологических состояниях. Если неврологические осложнения после COVID-19 хотя бы отчасти вызваны изменениями концентрации *BDNF*, интересно оценить использование *BDNF*-миметиков как возможную терапевтическую стратегию. Далее, для нужд биомедицины, диагностики и прогностики ценным может быть изучение корреляции паттернов метилирования гена *BDNF*, экспрессии всех его транскриптов, функциональных и фенотипических особенностей разных субпопуляций клеток в нервной системе. Наконец, представляют интерес следующие задачи: оценка влияния миметиков *BDNF* (в том числе иммобилизованных на трёхмерных матриксах для тканевой инженерии) на нейрональную и олигодендроцитарную дифференцировку плюрипотентных и полипотентных клеток, а также определение молекулярных регуляторов транскрипции гена *BDNF* и дальнейший поиск малых молекул и микроРНК, способных регулировать транскрипцию *BDNF*, что позволит модулировать его уровень.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа была выполнена при финансовой поддержке ФМБА России. Анализ

сигнальных путей, участвующих в передаче сигналов нейротрофинов, был выполнен при поддержке гранта Российского научного фонда 21-74-20110.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Концепция обзора — М. Живкович, Д.А. Чудакова, В.П. Баклаушев; поисково-аналитическая работа и написание черновика рукописи — М. Живкович, Е.В. Ермолаева, А.В. Соболева, Е.М. Самойлова, Д.А. Чудакова; обсуждение и редактирование рукописи — Д.А. Чудакова, А.В. Соболева, Е.В. Ермолаева, Е.М. Самойлова, В.П. Баклаушев. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (авторы внесли равноценный вклад в разработку дизайна и подготовку рукописи статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The work was performed with the financial support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. Analysis of signaling pathways involved in neurotrophins signaling was performed with the support of the Russian Science Foundation grant 21-74-20110.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. Conceptualization — M. Zhivkovich, D.A. Chudakova, V.P. Baklaushev; writing, literature analysis and original draft preparation — M. Zhivkovich, E.V. Ermolaeva, A.V. Soboleva, E.M. Samoilova, D.A. Chudakova; writing review and editing — D.A. Chudakova, A.V. Soboleva, E.V. Ermolaeva, E.M. Samoilova, V.P. Baklaushev. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, literature search and analysis, drafting and revising the text, and final approval of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kozlov E.M., Grechko A.V., Chegodaev Y.S., et al. Contribution of neurotrophins to the immune system regulation and possible connection to alcohol addiction // *Biology* (Basel). 2020. Vol. 9, N 4. P. 63. doi: 10.3390/biology9040063
2. Крыжановская С.Ю., Запара М.А., Глазачев О.С. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения терапевтического потенциала» (краткий обзор) // *Вестник международной академии наук. Русская секция*. 2020. № 1. С. 36–43. EDN: HZOKQY
3. Hang P.Z., Zhu H., Li P.F., et al. The emerging role of *BDNF/TrkB* signaling in cardiovascular diseases // *Life* (Basel). 2021. Vol. 11, N 1. P. 70. doi: 10.3390/life11010070
4. 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. Т. 15, № 1. С. 70–86. EDN: YYFLHV doi: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86
5. Кельн О.Л., Левитина Е.В., Рахманина О.А. Мозговой нейротрофический фактор *BDNF* как биохимический маркер нейропластичности при эпилептических энцефалопатиях младенческого возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65, № 4. С. 288. EDN: BVAIXA
6. Schirò G., Iacono S., Ragonese P., et al. A brief overview on *BDNF-Trk* pathway in the nervous system: a potential biomarker or possible target in treatment of multiple sclerosis? // *Front Neurol*. 2022. Vol. 13. P. 917527. doi: 10.3389/fneur.2022.917527
7. Brunelli S., Giannella E., Bizzaglia M., et al. Secondary neurodegeneration following stroke: what can blood biomarkers tell us? // *Front Neurol*. 2023. Vol. 14. P. 1198216. doi: 10.3389/fneur.2023.1198216

8. Suzuki H., Imajo Y., Funaba M., et al. Current concepts of biomaterial scaffolds and regenerative therapy for spinal cord injury // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 3. P. 2528. doi: 10.3390/ijms24032528
9. Bathina S., Das U.N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications // *Arch Med Sci.* 2015. Vol. 11, N 6. P. 1164–1178. doi: 10.5114/aoms.2015.56342
10. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain // *EMBO J.* 1982. Vol. 1, N 5. P. 549–553. doi: 10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x
11. Alsina B., Vu T., Cohen-Cory S. Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: dynamics and modulation by BDNF // *Nat Neurosci.* 2001. Vol. 4, N 11. P. 1093–1101. doi: 10.1038/nn735
12. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 20. P. 7777. doi: 10.3390/ijms21207777
13. Radin D.P., Patel P. BDNF: an oncogene or tumor suppressor? // *Anticancer Res.* 2017. Vol. 37, N 8. P. 3983–3990. doi: 10.21873/anticancer.11783
14. Long J., Jiang C., Liu B., et al. MicroRNA-15a-5p suppresses cancer proliferation and division in human hepatocellular carcinoma by targeting BDNF // *Tumor Biology.* 2016. Vol. 37, N 5. P. 5821–5828. doi: 10.1007/s13277-015-4427-6
15. Chen B., Liang Y., He Z., et al. Autocrine activity of BDNF induced by the STAT3 signaling pathway causes prolonged TrkB activation and promotes human non-small-cell lung cancer proliferation // *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. P. 30404. doi: 10.1038/srep30404
16. Huntemer-Silveira A., Patil N., Brickner M.A., Parr A.M. Strategies for oligodendrocyte and myelin repair in traumatic CNS injury // *Front Cell Neurosci.* 2021. Vol. 14. P. 619707. doi: 10.3389/fncel.2020.619707
17. Liu X., Zhang J., Cheng X., et al. Integrated printed BDNF-stimulated HUCMSCs-derived exosomes/collagen/chitosan biological scaffolds with 3D printing technology promoted the remodelling of neural networks after traumatic brain injury // *Regen Biomater.* 2022. Vol. 10. P. rbac085. doi: 10.1093/rb/rbac085
18. Hassannejad Z., Zadegan S.A., Vaccaro A.R., et al. Biofunctionalized peptide-based hydrogel as an injectable scaffold for BDNF delivery can improve regeneration after spinal cord injury // *Injury.* 2019. Vol. 50, N 2. P. 278–285. Corrected and republished from: *Injury.* 2019. Vol. 50, N 6. P. 1267. doi: 10.1016/j.injury.2018.12.027
19. 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. С. 72–82. EDN: WVOTPX
20. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Поварнина П.Ю., Середенин С.Б. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2017. № 3. С. 3–13. EDN: ZREBWZ
21. Фоминова У.Н., Гурина О.И., Шепелева И.И., и др. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами // *Российский психиатрический журнал.* 2018. № 4. С. 64–72. EDN: XWCSEF
22. Сёмкина А.А., Алифиров В.М., Титова М.А., и др. Мозговой нейротрофический фактор при рассеянном склерозе // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.* 2018. Т. 119, № 2-2. С. 28–35. EDN: EYSRZO doi: 10.17116/jnevro20191192228
23. Ghanbari M., Munshi S.T., Ma B., et al. A functional variant in the miR-142 promoter modulating its expression and conferring risk of Alzheimer disease // *Hum Mutat.* 2019. Vol. 40, N 11. P. 2131–2145. doi: 10.1002/humu.23872
24. Esvald E.E., Tuvikene J., Kiir C.S., et al. Revisiting the expression of BDNF and its receptors in mammalian development // *Front Mol Neurosci.* 2023. Vol. 16. P. 1182499. doi: 10.3389/fnmol.2023.1182499
25. Nakahashi T., Fujimura H., Altar C.A., et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor // *FEBS Lett.* 2000. Vol. 470, N 2. P. 113–117. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01302-8
26. Pius-Sadowska E., Machaliński B. BDNF — a key player in cardiovascular system // *J Mol Cell Cardiol.* 2017. Vol. 110. P. 54–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.07.007
27. Anders Q.S., Ferreira L.V.B., Rodrigues L.C.M., Nakamura-Palacios E.M. BDNF mRNA expression in leukocytes and frontal cortex function in drug use disorder // *Front Psychiatry.* 2020. Vol. 11. P. 469. doi: 10.3389/fpsy.2020.00469
28. Chacón-Fernández P., Säuberli K., Colzani M., et al. Brain-derived neurotrophic factor in megakaryocytes // *J Biol Chem.* 2016. Vol. 291, N 19. P. 9872–9881. doi: 10.1074/jbc.M116.720029
29. Katoh-Semba R., Takeuchi I.K., Semba R., Kato K. Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain // *J Neurochem.* 1997. Vol. 69, N 1. P. 34–42. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69010034.x
30. Maisonnier P.C., Le Beau M.M., Espinosa R. 3rd, et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations // *Genomics.* 1991. Vol. 10, N 3. P. 558–568. doi: 10.1016/0888-7543(91)90436-i
31. Karege F., Perret G., Bondolfi G., et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients // *Psychiatry Res.* 2002. Vol. 109, N 2. P. 143–148. doi: 10.1016/s0165-1781(02)00005-7
32. Weickert C.S., Hyde T.M., Lipska B.K., et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia // *Mol Psychiatry.* 2003. Vol. 8, N 6. P. 592–610. doi: 10.1038/sj.mp.4001308
33. Kauer-Sant'Anna M., Kapczinski F., Andreazza A.C., et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009. Vol. 12, N 4. P. 447–458. doi: 10.1017/S1461145708009310
34. Scalzo P., Kümmer A., Bretas T.L., et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease // *J Neurol.* 2010. Vol. 257, N 4. P. 540–545. doi: 10.1007/s00415-009-5357-2
35. Sohrabi F., Lewis D.K. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases // *Front Neuroendocrinol.* 2006. Vol. 27, N 4. P. 404–414. doi: 10.1016/j.yfrne.2006.09.003
36. Mughal M.R., Baharani A., Chigurupati S., et al. Electroconvulsive shock ameliorates disease processes and extends survival in huntingtin mutant mice // *Hum Mol Genet.* 2011. Vol. 20, N 4. P. 659–669. Corrected and republished from: *Hum Mol Genet.* 2011 May 15. Vol. 20, N 10. P. 2078. doi: 10.1093/hmg/ddq512
37. Molendijk M.L., Bus B.A.A., Spinhoven P., et al. Gender specific associations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor in

- anxiety // *World J Biol Psychiatry*. 2012. Vol. 13, N 7. P. 535–543. doi: 10.3109/15622975.2011.587892
38. Cattaneo A., Cattaneo N., Begni V., et al. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders // *Transl Psychiatry*. 2016. Vol. 6, N 11. P. e958. doi: 10.1038/tp.2016.214
39. Demir B., Beyazyüz E., Beyazyüz M., et al. Long-lasting cognitive effects of COVID-19: is there a role of BDNF? // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023. Vol. 273, N 6. P. 1339–1347. doi: 10.1007/s00406-022-01514-5
40. Asgarzadeh A., Fouladi N., Asghariazar V., et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in COVID-19 patients and its association with the COVID-19 manifestations // *J Mol Neurosci*. 2022. Vol. 72, N 9. P. 1820–1830. doi: 10.1007/s12031-022-02039-1
41. Biamonte F., Re A., Balzamino B.O., et al. Circulating and salivary NGF and BDNF levels in SARS-CoV-2 infection: potential predictor biomarkers of COVID-19 disease — preliminary data // *J Pers Med*. 2022. Vol. 12, N 11. P. 1877. doi: 10.3390/jpm12111877
42. Lavi Y., Vojdani A., Halpert G., et al. Dysregulated levels of circulating autoantibodies against neuronal and nervous system autoantigens in COVID-19 patients // *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 13, N 4. P. 687. doi: 10.3390/diagnostics13040687
43. Palasz E., Wysocka A., Gasiorowska A., et al. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 3. P. 1170. doi: 10.3390/ijms21031170
44. Zhou X., Deng X., Liu M., et al. Intranasal delivery of BDNF-loaded small extracellular vesicles for cerebral ischemia therapy // *J Control Release*. 2023. Vol. 357. P. 1–19. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.03.033
45. Zimmermann T., Remmers F., Lutz B., Leschik J. ESC-derived BDNF-overexpressing neural progenitors differentially promote recovery in Huntington's disease models by enhanced striatal differentiation // *Stem Cell Reports*. 2016. Vol. 7, N 4. P. 693–706. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.08.018
46. Kubo H., Shimizu M., Taya Y., et al. Identification of mesenchymal stem cell (MSC)-transcription factors by microarray and knockdown analyses, and signature molecule-marked MSC in bone marrow by immunohistochemistry // *Genes Cells*. 2009. Vol. 14, N 3. P. 407–424. doi: 10.1111/j.1365-2443.2009.01281.x
47. Wilkins A., Kemp K., Ginty M., et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells secrete brain-derived neurotrophic factor which promotes neuronal survival in vitro // *Stem Cell Res*. 2009. Vol. 3, N 1. P. 63–70. doi: 10.1016/j.scr.2009.02.006
48. Horne M.K., Nisbet D.R., Forsythe J.S., Parish C.L. Three-dimensional nanofibrous scaffolds incorporating immobilized BDNF promote proliferation and differentiation of cortical neural stem cells // *Stem Cells Dev*. 2010. Vol. 19, N 6. P. 843–852. doi: 10.1089/scd.2009.0158
49. Huang C., Zhao L., Gu J., et al. The migration and differentiation of hUC-MSCs(CXCR4/GFP) encapsulated in BDNF/chitosan scaffolds for brain tissue engineering // *Biomed Mater*. 2016. Vol. 11, N 3. P. 035004. doi: 10.1088/1748-6041/11/3/035004
50. Antunes B.M., Rossi F.E., Teixeira A.M., Lira F.S. Short-time high-intensity exercise increases peripheral BDNF in a physical fitness-dependent way in healthy men // *Eur J Sport Sci*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 43–50. doi: 10.1080/17461391.2019.1611929
51. Rey craft J.T., Islam H., Townsend L.K., et al. Exercise intensity and recovery on circulating brain-derived neurotrophic factor // *Med Sci Sports Exerc*. 2020. Vol. 52, N 5. P. 1210–1217. doi: 10.1249/MSS.0000000000002242
52. Pruunsild P., Kazantseva A., Aid T., et al. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters // *Genomics*. 2007. Vol. 90, N 3. P. 397–406. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.05.004
53. Vaghi V., Polacchini A., Baj G., et al. Pharmacological profile of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) splice variant translation using a novel drug screening assay: a “quantitative code” // *J Biol Chem*. 2014. Vol. 289, N 40. P. 27702–27713. doi: 10.1074/jbc.M114.586719
54. Korte M., Carroll P., Wolf E., et al. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995. Vol. 92, N 19. P. 8856–8860. doi: 10.1073/pnas.92.19.8856
55. Hempstead B.L. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions // *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2015. Vol. 126. P. 9–19.
56. Hong E.J., McCord A.E., Greenberg M.E. A biological function for the neuronal activity-dependent component of Bdnf transcription in the development of cortical inhibition // *Neuron*. 2008. Vol. 60, N 4. P. 610–624. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.024
57. Szarowicz C.A., Steece-Collier K., Caulfield M.E. New frontiers in neurodegeneration and regeneration associated with brain-derived neurotrophic factor and the rs6265 single nucleotide polymorphism // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 14. P. 8011. doi: 10.3390/ijms23148011
58. Urbina-Varela R., Soto-Espinoza M.I., Vargas R., et al. Influence of BDNF genetic polymorphisms in the pathophysiology of aging-related diseases // *Aging Dis*. 2020. Vol. 11, N 6. P. 1513–1526. doi: 10.14336/AD.2020.0310
59. Wong J., Webster M.J., Cassano H., Weickert C.S. Changes in alternative brain-derived neurotrophic factor transcript expression in the developing human prefrontal cortex // *Eur J Neurosci*. 2009. Vol. 29, N 7. P. 1311–1322. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06669.x
60. KhorshidAhmad T., Acosta C., Cortes C., et al. Transcriptional regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) by methyl CpG binding protein 2 (MeCP2): a novel mechanism for Re-myelination and/or myelin repair involved in the treatment of multiple sclerosis (MS) // *Mol Neurobiol*. 2016. Vol. 53, N 2. P. 1092–1107. doi: 10.1007/s12035-014-9074-1
61. Keller S., Sarchiapone M., Zarilli F., et al. Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects // *Arch Gen Psychiatry*. 2010. Vol. 67, N 3. P. 258–267. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.9
62. Treble-Barna A., Heinsberg L.W., Stec Z., et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) epigenomic modifications and brain-related phenotypes in humans: a systematic review // *Neurosci Biobehav Rev*. 2023. Vol. 147. P. 105078. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105078
63. Sartor G.C., Malvezzi A.M., Kumar A., et al. Enhancement of BDNF expression and memory by HDAC inhibition requires BET bromodomain reader proteins // *J Neurosci*. 2019. Vol. 39, N 4. P. 612–626. Corrected and republished from: *J Neurosci*. 2020. Vol. 40, N 6. P. 1366. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1604-18.2018
64. Keifer J., Zheng Z., Ambigapathy G. A microRNA-BDNF negative feedback signaling loop in brain: implications for Alzheimer's disease // *Microna*. 2015. Vol. 4, N 2. P. 101–108. doi: 10.2174/2211536604666150813152620

65. Wang L., Liu Y., Song J. MicroRNA-103 suppresses glioma cell proliferation and invasion by targeting the brain-derived neurotrophic factor // *Mol Med Rep.* 2018. Vol. 17, N 3. P. 4083–4089. doi: 10.3892/mmr.2017.8282
66. Khani-Habibabadi F., Askari S., Zahiri J., et al. Novel BDNF-regulatory microRNAs in neurodegenerative disorders pathogenesis: an in silico study // *Comput Biol Chem.* 2019. Vol. 83. P. 107153. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2019.107153
67. Ren J., Huang H.J., Gong Y., et al. MicroRNA-206 suppresses gastric cancer cell growth and metastasis // *Cell Biosci.* 2014. Vol. 4. P. 26. doi: 10.1186/2045-3701-4-26
68. Miura P., Amirouche A., Clow C., et al. Brain-derived neurotrophic factor expression is repressed during myogenic differentiation by miR-206 // *J Neurochem.* 2012. Vol. 120, N 2. P. 230–238. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07583.x
69. Zhang T., Liu C., Chi L. Suppression of miR-10a-5p in bone marrow mesenchymal stem cells enhances the therapeutic effect on spinal cord injury via BDNF // *Neurosci Lett.* 2020. Vol. 714. P. 134562. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134562
70. Ghafouri-Fard S., Khoshbakht T., Taheri M., Ghanbari M. A concise review on the role of BDNF-AS in human disorders // *Biomed Pharmacother.* 2021. Vol. 142. P. 112051. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112051
71. Brigadski T., Leßmann V. The physiology of regulated BDNF release // *Cell Tissue Res.* 2020. Vol. 382, N 1. P. 15–45. doi: 10.1007/s00441-020-03253-2
72. Benicky J., Sanda M., Brnakova Kennedy Z., Goldman R. N-Glycosylation is required for secretion of the precursor to brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) carrying sulfated LacdiNAc structures // *J Biol Chem.* 2019. Vol. 294, N 45. P. 16816–16830. doi: 10.1074/jbc.RA119.009989
73. Keifer J., Sabirzhanov B.E., Zheng Z., et al. Cleavage of proBDNF to BDNF by a tolloid-like metalloproteinase is required for acquisition of in vitro eyeblink classical conditioning // *J Neurosci.* 2009. Vol. 29, N 47. P. 14956–14964. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3649-09.2009
74. Notaras M., van den Buuse M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): novel insights into regulation and genetic variation // *Neuroscientist.* 2019. Vol. 25, N 5. P. 434–454. doi: 10.1177/1073858418810142
75. Cain S.W., Chang A.M., Vlasac I., et al. Circadian rhythms in plasma brain-derived neurotrophic factor differ in men and women // *J Biol Rhythms.* 2017. Vol. 32, N 1. P. 75–82. doi: 10.1177/0748730417693124
76. Швайковская А.А., Жанаева С.Я., Евсюкова А.В., и др. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) и его диагностическая значимость при измерении в крови: аналитический обзор // *Якутский медицинский журнал.* 2020. № 3. С. 105–110. EDN: NXOSII doi: 10.25789/YMJ.2020.71.27
77. Sangiovanni E., Brivio P., Dell'Agli M., Calabrese F. Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF // *Neural Plast.* 2017. Vol. 2017. P. 5965371. doi: 10.1155/2017/5965371
78. Liao G.Y., Xu H., Shumate J., et al. High throughput assay for compounds that boost BDNF expression in neurons // *SLAS Discov.* 2023. Vol. 28, N 3. P. 88–94. doi: 10.1016/j.slasd.2023.02.005
79. Soppet D., Escandon E., Maragos J., et al. The neurotrophic factors brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the trkB tyrosine kinase receptor // *Cell.* 1991. Vol. 65, N 5. P. 895–903. doi: 10.1016/0092-8674(91)90396-g
80. Pankiewicz P., Szybiński M., Kisieleska K., et al. Do small molecules activate the TrkB receptor in the same manner as BDNF? Limitations of published TrkB low molecular agonists and screening for novel TrkB orthosteric agonists // *Pharmaceuticals (Basel).* 2021. Vol. 14, N 8. P. 704. doi: 10.3390/ph14080704
81. Kashyap M.P., Roberts C., Waseem M., Tyagi P. Drug targets in neurotrophin signaling in the central and peripheral nervous system // *Mol Neurobiol.* 2018. Vol. 55, N 8. P. 6939–6955. doi: 10.1007/s12035-018-0885-3
82. Hallböök F., Ibáñez C.F., Persson H. Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary // *Neuron.* 1991. Vol. 6, N 5. P. 845–858. doi: 10.1016/0896-6273(91)90180-8
83. Teng H.K., Teng K.K., Lee R., et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin // *J Neurosci.* 2005. Vol. 25, N 22. P. 5455–5463. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5123-04.2005
84. 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. Vol. 13. P. 363. doi: 10.3389/fncel.2019.00363
85. Bekinschtein P., von Bohlen Und Halbach O. Editorial: cellular and molecular mechanisms of neurotrophin function in the nervous system // *Front Cell Neurosci.* 2020. Vol. 14. P. 101. doi: 10.3389/fncel.2020.00101
86. Casaccia-Bonnel P., Carter B.D., Dobrowsky R.T., Chao M.V. Death of oligodendrocytes mediated by the interaction of nerve growth factor with its receptor p75 // *Nature.* 1996. Vol. 383, N 6602. P. 716–719. doi: 10.1038/383716a0
87. Frade J.M., Rodríguez-Tébar A., Barde Y.A. Induction of cell death by endogenous nerve growth factor through its p75 receptor // *Nature.* 1996. Vol. 383, N 6596. P. 166–168. doi: 10.1038/383166a0
88. Schott B.H., Kronenberg G., Schmidt U., et al. Robustly high hippocampal BDNF levels under acute stress in mice lacking the full-length p75 neurotrophin receptor // *Pharmacopsychiatry.* 2021. Vol. 54, N 05. P. 205–213. doi: 10.1055/a-1363-1680
89. Skeldal S., Sykes A.M., Glerup S., et al. Mapping of the interaction site between sortilin and the p75 neurotrophin receptor reveals a regulatory role for the sortilin intracellular domain in p75 neurotrophin receptor shedding and apoptosis // *J Biol Chem.* 2012. Vol. 287, N 52. P. 43798–43809. doi: 10.1074/jbc.M112.374710
90. Foltran R.B., Stefani K.M., Bonafina A., et al. Differential hippocampal expression of BDNF isoforms and their receptors under diverse configurations of the serotonergic system in a mice model of increased neuronal survival // *Front Cell Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 384. doi: 10.3389/fncel.2019.00384
91. Cahoy J.D., Emery B., Kaushal A., et al. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function // *J Neurosci.* 2008. Vol. 28, N 1. P. 264–278. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4178-07.2008
92. Chao M.V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways // *Nat Rev Neurosci.* 2003. Vol. 4, N 4. P. 299–309. doi: 10.1038/nrn1078
93. Du Y., Fischer T.Z., Lee L.N., et al. Regionally specific effects of BDNF on oligodendrocytes // *Dev Neurosci.* 2003. Vol. 25, N 2-4. P. 116–126. doi: 10.1159/000072261
94. Yi L.T., Wang S.S., Cheng J., et al. Sustained AMP-activated protein kinase activation attenuates the activity of brain-derived

- neurotrophic factor/tyrosine kinase receptor B signaling in mice exposed to chronic stress // *Chin Med J (Engl)*. 2021. Vol. 134, N 15. P. 1874–1876. doi: 10.1097/CM9.0000000000001323
95. Eide F.F., Vining E.R., Eide B.L., et al. Naturally occurring truncated trkB receptors have dominant inhibitory effects on brain-derived neurotrophic factor signaling // *J Neurosci*. 1996. Vol. 16, N 10. P. 3123–3129. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-10-03123.1996
96. Zahavi E.E., Steinberg N., Altman T., et al. The receptor tyrosine kinase TrkB signals without dimerization at the plasma membrane // *Sci Signal*. 2018. Vol. 11, N 529. P. eaao4006. doi: 10.1126/scisignal.aao4006
97. Xiao J., Wong A.W., Willingham M.M., et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes central nervous system myelination via a direct effect upon oligodendrocytes // *Neurosignals*. 2011. Vol. 18, N 3. P. 186–202. doi: 10.1159/000323170
98. Chen G., Luo X., Wang W., et al. Interleukin-1 β promotes Schwann cells de-differentiation in wallerian degeneration via the c-JUN/AP-1 pathway // *Front Cell Neurosci*. 2019. Vol. 13. P. 304. doi: 10.3389/fncel.2019.00304
99. Van't Veer A., Du Y., Fischer T.Z., et al. Brain-derived neurotrophic factor effects on oligodendrocyte progenitors of the basal forebrain are mediated through trkB and the MAP kinase pathway // *J Neurosci Res*. 2009. Vol. 87, N 1. P. 69–78. doi: 10.1002/jnr.21841
100. Gonzalez M.C., Radiske A., Cammarota M. On the involvement of BDNF signaling in memory reconsolidation // *Front Cell Neurosci*. 2019. Vol. 13. P. 383. doi: 10.3389/fncel.2019.00383
101. Klein R., Smeyne R.J., Wurst W., et al. Targeted disruption of the trkB neurotrophin receptor gene results in nervous system lesions and neonatal death // *Cell*. 1993. Vol. 75, N 1. P. 113–122.
102. Luikart B.W., Nef S., Shipman T., Parada L.F. In vivo role of truncated trkb receptors during sensory ganglion neurogenesis // *Neuroscience*. 2003. Vol. 117, N 4. P. 847–858. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00719-4
103. Medina D.L., Sciarretta C., Calella A.M., et al. TrkB regulates neocortex formation through the Shc/PLCgamma-mediated control of neuronal migration // *EMBO J*. 2004. Vol. 23, N 19. P. 3803–3814. doi: 10.1038/sj.emboj.7600399
104. Antonijevic M., Dallemagne P., Rochais C. Inducing neuronal regeneration and differentiation via the BDNF/TrkB signaling pathway: a key target against neurodegenerative diseases? // *Neural Regen Res*. 2024. Vol. 19, N 3. P. 495–496. doi: 10.4103/1673-5374.380896
105. Huang E.J., Reichardt L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function // *Annu Rev Neurosci*. 2001. Vol. 24. P. 677–736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
106. Chew L.J., Coley W., Cheng Y., Gallo V. Mechanisms of regulation of oligodendrocyte development by p38 mitogen-activated protein kinase // *J Neurosci*. 2010. Vol. 30, N 33. P. 11011–11027. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2546-10.2010
107. Fyffe-Maricich S.L., Karlo J.C., Landreth G.E., Miller R.H. The ERK2 mitogen-activated protein kinase regulates the timing of oligodendrocyte differentiation // *J Neurosci*. 2011. Vol. 31, N 3. P. 843–850. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3239-10.2011
108. Ishii A., Fyffe-Maricich S.L., Furusho M., et al. ERK1/ERK2 MAPK signaling is required to increase myelin thickness independent of oligodendrocyte differentiation and initiation of myelination // *J Neurosci*. 2012. Vol. 32, N 26. P. 8855–8864. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0137-12.2012
109. Ishii A., Furusho M., Bansal R. Sustained activation of ERK1/2 MAPK in oligodendrocytes and schwann cells enhances myelin growth and stimulates oligodendrocyte progenitor expansion // *J Neurosci*. 2013. Vol. 33, N 1. P. 175–186. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4403-12.2013
110. Wood T.L., Bercury K.K., Cifelli S.E., et al. mTOR: a link from the extracellular milieu to transcriptional regulation of oligodendrocyte development // *ASN Neuro*. 2013. Vol. 5, N 1. P. e00108. doi: 10.1042/AN20120092
111. Xiao J., Ferner A.H., Wong A.W., et al. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling promotes oligodendrocyte myelination in vitro // *J Neurochem*. 2012. Vol. 122, N 6. P. 1167–1180. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07871.x
112. Ishii A., Furusho M., Dupree J.L., Bansal R. Role of ERK1/2 MAPK signaling in the maintenance of myelin and axonal integrity in the adult CNS // *J Neurosci*. 2014. Vol. 34, N 48. P. 16031–16045. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3360-14.2014
113. Lu X., Liu H., Cai Z., et al. ERK1/2-dependent BDNF synthesis and signaling is required for the antidepressant effect of microglia stimulation // *Brain Behav Immun*. 2022. Vol. 106. P. 147–160. doi: 10.1016/j.bbi.2022.08.005
114. Fath J., Brouillard F., Cabaye A., et al. A receptor-independent signaling pathway for BDNF // *bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.08.23.504973
115. Kärkkäinen V., Pomeschchik Y., Savchenko E., et al. Nrf2 regulates neurogenesis and protects neural progenitor cells against A β toxicity // *Stem Cells*. 2014. Vol. 32, N 7. P. 1904–1916. doi: 10.1002/stem.1666
116. Kashyap M.P., Pore S.K., de Groat W.C., et al. BDNF overexpression in the bladder induces neuronal changes to mediate bladder overactivity // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018. Vol. 315, N 1. P. F45–F56. doi: 10.1152/ajprenal.00386.2017
117. Wang X., Hu Z., Zhong K. The role of brain-derived neurotrophic factor in epileptogenesis: an update // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 758232. doi: 10.3389/fphar.2021.758232
118. Papaleo F., Silverman J.L., Aney J., et al. Working memory deficits, increased anxiety-like traits, and seizure susceptibility in BDNF overexpressing mice // *Learn Mem*. 2011. Vol. 18, N 8. P. 534–544. doi: 10.1101/lm.2213711
119. Langhnoja J., Buch L., Pillai P. Potential role of NGF, BDNF, and their receptors in oligodendrocytes differentiation from neural stem cell: an in vitro study // *Cell Biol Int*. 2021. Vol. 45, N 2. P. 432–446. doi: 10.1002/cbin.11500
120. Soltys J., Perrone C., Knight J., Mao-Draayer Y. PDGF-AA and BDNF promote neural stem cell differentiation // *J Neurol Neurophysiol*. 2011. P. S4. doi: 10.4172/2155-9562.S4-002
121. Lin L., Yuan J., Sander B., Golas M.M. In vitro differentiation of human neural progenitor cells into striatal GABAergic neurons // *Stem Cells Transl Med*. 2015. Vol. 4, N 7. P. 775–788. doi: 10.5966/sctm.2014-0083
122. Воронков Д.Н., Ставровская А.В., Лебедева О.С., и др. Морфологические изменения нейрональных предшественников, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека и трансплантированных в стриатум крыс с моделью болезни Паркинсона // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023. Т. 17, № 2. С. 43–50. EDN: PTPTRB doi: 10.54101/ACEN.2023.2.6
123. Namestnikova D.D., Gubskiy I.L., Revkova V.A., et al. Intra-arterial stem cell transplantation in experimental stroke in rats: real-

- time MR visualization of transplanted cells starting with their first pass through the brain with regard to the therapeutic action // *Front Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 641970. doi: 10.3389/fnins.2021.641970
- 124.** Chen S.-Q., Zhang F., Liu C.-L., et al. A promotional role of BDNF in pluripotent stem cells neural differentiation via Wnt/ β -catenin and ERK/MAPK signaling pathways // *Ann Stem Cell Res Ther.* 2018. Vol. 2, N 4. P. 1022.
- 125.** Shi J., Longo F.M., Massa S.M. A small molecule p75(NTR) ligand protects neurogenesis after traumatic brain injury // *Stem Cells.* 2013. Vol. 31, N 11. P. 2561–2574. doi: 10.1002/stem.1516
- 126.** Hosomi S., Yamashita T., Aoki M., Tohyama M. The p75 receptor is required for BDNF-induced differentiation of neural precursor cells // *Biochem Biophys Res Commun.* 2003. Vol. 301, N 4. P. 1011–1015. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00077-9
- 127.** Gao Y., Li H., Qin C., et al. Embryonic stem cells-derived exosomes enhance retrodifferentiation of retinal Müller cells by delivering BDNF protein to activate Wnt pathway // *Immunobiology.* 2022. Vol. 227, N 3. P. 152211. doi: 10.1016/j.imbio.2022.152211
- 128.** Thakurela S., Tiwari N., Schick S., et al. Mapping gene regulatory circuitry of Pax6 during neurogenesis // *Cell Discov.* 2016. Vol. 2. P. 15045. doi: 10.1038/celldisc.2015.45
- 129.** Zhang F., Liu C.L., Tong M.M., et al. Both Wnt/ β -catenin and ERK5 signaling pathways are involved in BDNF-induced differentiation of pluripotent stem cells into neural stem cells // *Neurosci Lett.* 2019. Vol. 708. P. 134345. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134345
- 130.** Zhou L., Liu Y. Wnt/ β -catenin signalling and podocyte dysfunction in proteinuric kidney disease // *Nat Rev Nephrol.* 2015. Vol. 11, N 9. P. 535–545. doi: 10.1038/nrneph.2015.88
- 131.** Lin T.C., Tsai Y.C., Chen Y.A., et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to neurogenesis after intracerebral hemorrhage: a rodent model and human study // *Front Cell Neurosci.* 2023. Vol. 17. P. 1170251. doi: 10.3389/fncel.2023.1170251
- 132.** Cheng A., Wang S., Cai J., et al. Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain // *Dev Biol.* 2003. Vol. 258, N 2. P. 319–333. doi: 10.1016/s0012-1606(03)00120-9
- 133.** Arad M., Brown R.A., Khatri R., et al. Direct differentiation of tonsillar biopsy-derived stem cells to the neuronal lineage // *Cell Mol Biol Lett.* 2021. Vol. 26, N 1. P. 38. doi: 10.1186/s11658-021-00279-4
- 134.** Patel M., Moon H.J., Jung B.K., Jeong B. Microsphere-incorporated hybrid thermogel for neuronal differentiation of tonsil derived mesenchymal stem cells // *Adv Healthc Mater.* 2015. Vol. 4, N 10. P. 1565–1574. doi: 10.1002/adhm.201500224
- 135.** Song J.H., Oh S.Y., Jo S.A. Basic fibroblast growth factor induces cholinergic differentiation of tonsil-derived mesenchymal stem cells // *Tissue Eng Regen Med.* 2022. Vol. 19, N 5. P. 1063–1075. doi: 10.1007/s13770-022-00474-0
- 136.** Reyes J.H., O'Shea K.S., Wys N.L., et al. Glutamatergic neuronal differentiation of mouse embryonic stem cells after transient expression of neurogenin 1 and treatment with BDNF and GDNF: in vitro and in vivo studies // *J Neurosci.* 2008. Vol. 28, N 48. P. 12622–12631. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0563-08.2008
- 137.** Liu F., Xuan A., Chen Y., et al. Combined effect of nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor on neuronal differentiation of neural stem cells and the potential molecular mechanisms // *Mol Med Rep.* 2014. Vol. 10, N 4. P. 1739–1745. doi: 10.3892/mmr.2014.2393
- 138.** Cascante A., Klum S., Biswas M., et al. Gene-specific methylation control of H3K9 and H3K36 on neurotrophic BDNF versus astroglial GFAP genes by KDM4A/C regulates neural stem cell differentiation // *J Mol Biol.* 2014. Vol. 426, N 20. P. 3467–3477. doi: 10.1016/j.jmb.2014.04.008
- 139.** Kim G.U., Sung S.E., Kang K.K., et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells (MSCs) and MSC-derived extracellular vesicles for the treatment of spinal cord injury // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 24. P. 13672. doi: 10.3390/ijms222413672
- 140.** Kaminski N., Köster C., Mouloud Y., et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles reduce neuroinflammation, promote neural cell proliferation and improve oligodendrocyte maturation in neonatal hypoxic-ischemic brain injury // *Front Cell Neurosci.* 2020. Vol. 14. P. 601176. doi: 10.3389/fncel.2020.601176
- 141.** Ahn S.Y., Sung D.K., Kim Y.E., et al. Brain-derived neurotrophic factor mediates neuroprotection of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles against severe intraventricular hemorrhage in newborn rats // *Stem Cells Transl Med.* 2021. Vol. 10, N 3. P. 374–384. doi: 10.1002/sctm.20-0301
- 142.** Li C., Xiao L., Liu X., et al. A functional role of NMDA receptor in regulating the differentiation of oligodendrocyte precursor cells and remyelination // *Glia.* 2013. Vol. 61, N 5. P. 732–749. doi: 10.1002/glia.22469
- 143.** Guardiola-Diaz H.M., Ishii A., Bansal R. Erk1/2 MAPK and mTOR signaling sequentially regulates progression through distinct stages of oligodendrocyte differentiation // *Glia.* 2012. Vol. 60, N 3. P. 476–486. doi: 10.1002/glia.22281
- 144.** Zhang Q., Liu G., Wu Y., et al. BDNF promotes EGF-induced proliferation and migration of human fetal neural stem/progenitor cells via the PI3K/Akt pathway // *Molecules.* 2011. Vol. 16, N 12. P. 10146–10156. doi: 10.3390/molecules161210146
- 145.** Rivera A.D., Pieropan F., Williams G., et al. Drug connectivity mapping and functional analysis reveal therapeutic small molecules that differentially modulate myelination // *Biomed Pharmacother.* 2022. Vol. 145. P. 112436. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112436
- 146.** Du Y., Fischer T.Z., Clinton-Luke P., et al. Distinct effects of p75 in mediating actions of neurotrophins on basal forebrain oligodendrocytes // *Mol Cell Neurosci.* 2006. Vol. 31, N 2. P. 366–375. doi: 10.1016/j.mcn.2005.11.001
- 147.** Vondran M.W., Clinton-Luke P., Honeywell J.Z., Dreyfus C.F. BDNF+/- mice exhibit deficits in oligodendrocyte lineage cells of the basal forebrain // *Glia.* 2010. Vol. 58, N 7. P. 848–856. doi: 10.1002/glia.20969
- 148.** Miyamoto N., Maki T., Shindo A., et al. Astrocytes promote oligodendrogenesis after white matter damage via brain-derived neurotrophic factor // *J Neurosci.* 2015. Vol. 35, N 41. P. 14002–14008. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1592-15.2015
- 149.** Ramos-Cejudo J., Gutiérrez-Fernández M., Otero-Ortega L., et al. Brain-derived neurotrophic factor administration mediated oligodendrocyte differentiation and myelin formation in subcortical ischemic stroke // *Stroke.* 2015. Vol. 46, N 1. P. 221–228. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006692

REFERENCES

1. Kozlov EM, Grechko AV, Chegodaev YS, et al. Contribution of neurotrophins to the immune system regulation and possible connection to alcohol addiction. *Biology (Basel)*. 2020;9(4):63. doi: 10.3390/biology9040063
2. Kryzhanovskaya SYu, Zapara MA, Glazachev OS, et al. Neurotrophins and adaptation to environmental stimuli: opportunities for expanding «therapeutic capacity» (mini-review). *Herald of the International Academy of Science, Russian Section*. 2020;(1):36–43. EDN: HZOKQY
3. Hang PZ, Zhu H, Li PF, et al. The emerging role of BDNF/TrkB signaling in cardiovascular diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(1):70. doi: 10.3390/life11010070
4. Ostrova IV, Golubeva NV, Kuzovlev AN, Golubev AM. Prognostic value and therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain injuries (review). *General Reanimatology*. 2019;15(1):70–86. EDN: YYFLHV doi: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86
5. Cologne OL, Levitina EV, Rakhmanina OA. Brain neurotrophic factor BDNF as a biochemical marker of neuroplasticity in epileptic encephalopathies of infancy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):288. (In Russ). EDN: BVAIXA
6. Schirò G, Iacono S, Ragonese P, et al. A brief overview on BDNF-Trk pathway in the nervous system: a potential biomarker or possible target in treatment of multiple sclerosis? *Front Neurol*. 2022;13:917527. doi: 10.3389/fneur.2022.917527
7. Brunelli S, Giannella E, Bizzaglia M, et al. Secondary neurodegeneration following stroke: what can blood biomarkers tell us? *Front Neurol*. 2023;14:1198216. doi: 10.3389/fneur.2023.1198216
8. Suzuki H, Imajo Y, Funaba M, et al. Current concepts of biomaterial scaffolds and regenerative therapy for spinal cord injury. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2528. doi: 10.3390/ijms24032528
9. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci*. 2015;11(6):1164–1178. doi: 10.5114/aoms.2015.56342
10. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982;1(5):549–553. doi: 10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x
11. Alsina B, Vu T, Cohen-Cory S. Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: dynamics and modulation by BDNF. *Nat Neurosci*. 2001;4(11):1093–1101. doi: 10.1038/nn735
12. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7777. doi: 10.3390/ijms21207777
13. Radin DP, Patel P. BDNF: an oncogene or tumor suppressor? *Anticancer Res*. 2017;37(8):3983–3990. doi: 10.21873/anticancer.11783
14. Long J, Jiang C, Liu B, et al. MicroRNA-15a-5p suppresses cancer proliferation and division in human hepatocellular carcinoma by targeting BDNF. *Tumour Biol*. 2016;37(5):5821–5828. doi: 10.1007/s13277-015-4427-6
15. Chen B, Liang Y, He Z, et al. Autocrine activity of BDNF induced by the STAT3 signaling pathway causes prolonged TrkB activation and promotes human non-small-cell lung cancer proliferation. *Sci Rep*. 2016;6:30404. doi: 10.1038/srep30404
16. Huntemer-Silveira A, Patil N, Brickner MA, Parr AM. Strategies for oligodendrocyte and myelin repair in traumatic CNS injury. *Front Cell Neurosci*. 2021;14:619707. doi: 10.3389/fncel.2020.619707
17. Liu X, Zhang J, Cheng X, et al. Integrated printed BDNF-stimulated HUCMSCs-derived exosomes/collagen/chitosan biological scaffolds with 3D printing technology promoted the remodelling of neural networks after traumatic brain injury. *Regen Biomater*. 2022;10:rbac085. doi: 10.1093/rb/rbac085
18. Hassannejad Z, Zadeegan SA, Vaccaro AR, et al. Biofunctionalized peptide-based hydrogel as an injectable scaffold for BDNF delivery can improve regeneration after spinal cord injury. *Injury*. 2019;50(2):278–285. Corrected and republished from: *Injury*. 2019;50(6):1267. doi: 10.1016/j.injury.2018.12.027
19. Rudnitskaya EA, Kolosova NG, Stefanova NA. Brain neurotrophic supplementation in ontogenesis and during development of neurodegenerative diseases. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*. 2016;71(4): 245–255. EDN: WVOTPX
20. Gudasheva TA, Tarasiuk AV, Povarnina PYu, Seredenin SB. Brain-derived neurotrophic factor and its low-molecular mimetics. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(3):3–13. EDN: ZREBWZ
21. Fominova UN, Gurina OI, Shepeleva II, et al. Brain-derived neurotrophic factor: structure and interaction with receptors. *Russian Journal of Psychiatry*. 2018;(4):64–72. EDN: XWCSBF
22. Semkina AA, Alifirova VM, Titova MA, et al. Brain-derived neurotrophic factor in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):28–35. EDN: EYSRZO doi: 10.17116/jnevro20191192228
23. Munshi S.T. Modeling human brain diseases using pluripotent stem cells [Internet]. Erasmus University Rotterdam; 2019. Available from: <http://hdl.handle.net/1765/109094>
24. Esvald EE, Tuvikene J, Kiir CS, et al. Revisiting the expression of BDNF and its receptors in mammalian development. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1182499. doi: 10.3389/fnmol.2023.1182499
25. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett*. 2000;470(2):113–117. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01302-8
26. Pius-Sadowska E, Machaliński B. BDNF — a key player in cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;110:54–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.07.007
27. Anders QS, Ferreira LVB, Rodrigues LCM, Nakamura-Palacios EM. BDNF mRNA expression in leukocytes and frontal cortex function in drug use disorder. *Front Psychiatry*. 2020;11:469. doi: 10.3389/fpsy.2020.00469
28. Chacón-Fernández P, Säuberli K, Colzani M, et al. Brain-derived neurotrophic factor in megakaryocytes. *J Biol Chem*. 2016;291(19):9872–9881. doi: 10.1074/jbc.M116.720029
29. Kato-Semba R, Takeuchi IK, Semba R, Kato K. Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *J Neurochem*. 1997;69(1):34–42. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69010034.x
30. Maisonnier PC, Le Beau MM, Espinosa R 3rd, et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*. 1991;10(3):558–568. doi: 10.1016/0888-7543(91)90436-i

31. Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002;109(2):143–148. doi: 10.1016/s0165-1781(02)00005-7
32. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2003;8(6):592–610. doi: 10.1038/sj.mp.4001308
33. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(4):447–458. doi: 10.1017/S1461145708009310
34. Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010;257(4):540–545. doi: 10.1007/s00415-009-5357-2
35. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol.* 2006;27(4):404–414. doi: 10.1016/j.yfrne.2006.09.003
36. Mughal MR, Baharani A, Chigurupati S, et al. Electroconvulsive shock ameliorates disease processes and extends survival in huntingtin mutant mice. *Hum Mol Genet.* 2011;20(4):659–669. Corrected and republished from: *Hum Mol Genet.* 2011;20(10):2078. doi: 10.1093/hmg/ddq512
37. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, et al. Gender specific associations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor in anxiety. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(7):535–543. doi: 10.3109/15622975.2011.587892
38. Cattaneo A, Cattane N, Begni V, et al. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 2016;6(11):e958. doi: 10.1038/tp.2016.214
39. Demir B, Beyazyüz E, Beyazyüz M, et al. Long-lasting cognitive effects of COVID-19: is there a role of BDNF? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023;273(6):1339–1347. doi: 10.1007/s00406-022-01514-5
40. Asgarzadeh A, Fouladi N, Asghariazar V, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in COVID-19 patients and its association with the COVID-19 manifestations. *J Mol Neurosci.* 2022;72(9):1820–1830. doi: 10.1007/s12031-022-02039-1
41. Biamonte F, Re A, Balzamino BO, et al. Circulating and salivary NGF and BDNF levels in SARS-CoV-2 infection: potential predictor biomarkers of COVID-19 disease — preliminary data. *J Pers Med.* 2022;12(11):1877. doi: 10.3390/jpm12111877
42. Lavi Y, Vojdani A, Halpert G, et al. Dysregulated levels of circulating autoantibodies against neuronal and nervous system autoantigens in COVID-19 patients. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(4):687. doi: 10.3390/diagnostics13040687
43. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, et al. BDNF as a promising therapeutic agent in parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1170. doi: 10.3390/ijms21031170
44. Zhou X, Deng X, Liu M, et al. Intranasal delivery of BDNF-loaded small extracellular vesicles for cerebral ischemia therapy. *J Control Release.* 2023;357:1–19. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.03.033
45. Zimmermann T, Remmers F, Lutz B, Leschik J. ESC-derived BDNF-overexpressing neural progenitors differentially promote recovery in huntington's disease models by enhanced striatal differentiation. *Stem Cell Reports.* 2016;7(4):693–706. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.08.018
46. Kubo H, Shimizu M, Taya Y, et al. Identification of mesenchymal stem cell (MSC)-transcription factors by microarray and knockdown analyses, and signature molecule-marked MSC in bone marrow by immunohistochemistry. *Genes Cells.* 2009;14(3):407–424. doi: 10.1111/j.1365-2443.2009.01281.x
47. Wilkins A, Kemp K, Ginty M, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells secrete brain-derived neurotrophic factor which promotes neuronal survival in vitro. *Stem Cell Res.* 2009;3(1):63–70. doi: 10.1016/j.scr.2009.02.006
48. Horne MK, Nisbet DR, Forsythe JS, Parish CL. Three-dimensional nanofibrous scaffolds incorporating immobilized BDNF promote proliferation and differentiation of cortical neural stem cells. *Stem Cells Dev.* 2010;19(6):843–852. doi: 10.1089/scd.2009.0158
49. Huang C, Zhao L, Gu J, et al. The migration and differentiation of hUC-MSCs(CXCR4/GFP) encapsulated in BDNF/chitosan scaffolds for brain tissue engineering. *Biomed Mater.* 2016;11(3):035004. doi: 10.1088/1748-6041/11/3/035004
50. Antunes BM, Rossi FE, Teixeira AM, Lira FS. Short-time high-intensity exercise increases peripheral BDNF in a physical fitness-dependent way in healthy men. *Eur J Sport Sci.* 2020;20(1):43–50. doi: 10.1080/17461391.2019.1611929
51. Reycraft JT, Islam H, Townsend LK, et al. Exercise intensity and recovery on circulating brain-derived neurotrophic factor. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52(5):1210–1217. doi: 10.1249/MSS.0000000000002242
52. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, et al. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics.* 2007;90(3):397–406. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.05.004
53. Vaghi V, Polacchini A, Baj G, et al. Pharmacological profile of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) splice variant translation using a novel drug screening assay: a “quantitative code”. *J Biol Chem.* 2014;289(40):27702–27713. doi: 10.1074/jbc.M114.586719
54. Korte M, Carroll P, Wolf E, et al. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(19):8856–8860. doi: 10.1073/pnas.92.19.8856
55. Hempstead BL. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2015;126:9–19.
56. Hong EJ, McCord AE, Greenberg ME. A biological function for the neuronal activity-dependent component of Bdnf transcription in the development of cortical inhibition. *Neuron.* 2008;60(4):610–624. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.024
57. Szarowicz CA, Steece-Collier K, Caulfield ME. New frontiers in neurodegeneration and regeneration associated with brain-derived neurotrophic factor and the rs6265 single nucleotide polymorphism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):8011. doi: 10.3390/ijms23148011
58. Urbina-Varela R, Soto-Espinoza MI, Vargas R, et al. Influence of BDNF genetic polymorphisms in the pathophysiology of aging-related diseases. *Aging Dis.* 2020;11(6):1513–1526. doi: 10.14336/AD.2020.0310
59. Wong J, Webster MJ, Cassano H, Weickert CS. Changes in alternative brain-derived neurotrophic factor transcript expression in the developing human prefrontal cortex. *Eur J Neurosci.* 2009;29(7):1311–1322. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06669.x
60. KhorshidAhmad T, Acosta C, Cortes C, et al. Transcriptional regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) by methyl CpG binding protein 2 (MeCP2): a novel mechanism for re-myelination and/or myelin repair involved in the treatment of multiple sclerosis (MS). *Mol Neurobiol.* 2016;53(2):1092–1107. doi: 10.1007/s12035-014-9074-1

61. Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, et al. Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):258–267. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.9
62. Treble-Barna A, Heinsberg LW, Stec Z, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) epigenomic modifications and brain-related phenotypes in humans: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;147:105078. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105078
63. Sartor GC, Malvezzi AM, Kumar A, et al. Enhancement of BDNF expression and memory by HDAC inhibition requires BET bromodomain reader proteins. *J Neurosci*. 2019;39(4):612–626. Corrected and republished from: *J Neurosci*. 2020;40(6):1366. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1604-18.2018
64. Keifer J, Zheng Z, Ambigapathy G. A MicroRNA-BDNF negative feedback signaling loop in brain: implications for Alzheimer's disease. *Microna*. 2015;4(2):101–108. doi: 10.2174/2211536604666150813152620
65. Wang L, Liu Y, Song J. MicroRNA-103 suppresses glioma cell proliferation and invasion by targeting the brain-derived neurotrophic factor. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):4083–4089. doi: 10.3892/mmr.2017.8282
66. Khani-Habibabadi F, Askari S, Zahiri J, et al. Novel BDNF-regulatory microRNAs in neurodegenerative disorders pathogenesis: an in silico study. *Comput Biol Chem*. 2019;83:107153. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2019.107153
67. Ren J, Huang HJ, Gong Y, et al. MicroRNA-206 suppresses gastric cancer cell growth and metastasis. *Cell Biosci*. 2014;4:26. doi: 10.1186/2045-3701-4-26
68. Miura P, Amirouche A, Clow C, et al. Brain-derived neurotrophic factor expression is repressed during myogenic differentiation by miR-206. *J Neurochem*. 2012;120(2):230–238. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07583.x
69. Zhang T, Liu C, Chi L. Suppression of miR-10a-5p in bone marrow mesenchymal stem cells enhances the therapeutic effect on spinal cord injury via BDNF. *Neurosci Lett*. 2020;714:134562. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134562
70. Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Taheri M, Ghanbari M. A concise review on the role of BDNF-AS in human disorders. *Biomed Pharmacother*. 2021;142:112051. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112051
71. Brigadski T, Leßmann V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell Tissue Res*. 2020;382(1):15–45. doi: 10.1007/s00441-020-03253-2
72. Benicky J, Sanda M, Brnakova Kennedy Z, Goldman R. N-Glycosylation is required for secretion of the precursor to brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) carrying sulfated LacdiNAc structures. *J Biol Chem*. 2019;294(45):16816–16830. doi: 10.1074/jbc.RA119.009989
73. Keifer J, Sabirzhanov BE, Zheng Z, et al. Cleavage of proBDNF to BDNF by a toll-like metalloproteinase is required for acquisition of in vitro eyeblink classical conditioning. *J Neurosci*. 2009;29(47):14956–14964. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3649-09.2009
74. Notaras M, van den Buuse M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): novel insights into regulation and genetic variation. *Neuroscientist*. 2019;25(5):434–454. doi: 10.1177/1073858418810142
75. Cain SW, Chang AM, Vlasac I, et al. Circadian rhythms in plasma brain-derived neurotrophic factor differ in men and women. *J Biol Rhythms*. 2017;32(1):75–82. doi: 10.1177/0748730417693124
76. Shvaikovskaya AA, Zhanaeva SY, Evsyukova AV, et al. Brain neurotrophic factor (BDNF) and its diagnostic significance when measured in blood: analytical review. *Yakut Medical Journal*. 2020;(3):105–110. EDN: NXOSII doi: 10.25789/YMJ.2020.71.27
77. Sangiovanni E, Brivio P, Dell'Agli M, Calabrese F. Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. *Neural Plast*. 2017;2017:5965371. doi: 10.1155/2017/5965371
78. Liao GY, Xu H, Shumate J, et al. High throughput assay for compounds that boost BDNF expression in neurons. *SLAS Discov*. 2023;28(3):88–94. doi: 10.1016/j.slasd.2023.02.005
79. Soppet D, Escandon E, Maragos J, et al. The neurotrophic factors brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the trkB tyrosine kinase receptor. *Cell*. 1991;65(5):895–903. doi: 10.1016/0092-8674(91)90396-g
80. Pankiewicz P, Szybiński M, Kisielewska K, et al. Do small molecules activate the TrkB receptor in the same manner as BDNF? Limitations of published TrkB low molecular agonists and screening for novel TrkB orthosteric agonists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8):704. doi: 10.3390/ph14080704
81. Kashyap MP, Roberts C, Waseem M, Tyagi P. Drug targets in neurotrophin signaling in the central and peripheral nervous system. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):6939–6955. doi: 10.1007/s12035-018-0885-3
82. Hallböök F, Ibáñez CF, Persson H. Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron*. 1991;6(5):845–858. doi: 10.1016/0896-6273(91)90180-8
83. Teng HK, Teng KK, Lee R, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci*. 2005;25(22):5455–5463. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5123-04.2005
84. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinshtein P. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:363. doi: 10.3389/fncel.2019.00363
85. Bekinshtein P, von Bohlen Und Halbach O. Cellular and molecular mechanisms of neurotrophin function in the nervous system. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:101. doi: 10.3389/fncel.2020.00101
86. Casaccia-Bonnel P, Carter BD, Dobrowsky RT, Chao MV. Death of oligodendrocytes mediated by the interaction of nerve growth factor with its receptor p75. *Nature*. 1996;383(6602):716–719. doi: 10.1038/383716a0
87. Frade JM, Rodríguez-Tébar A, Barde YA. Induction of cell death by endogenous nerve growth factor through its p75 receptor. *Nature*. 1996;383(6596):166–168. doi: 10.1038/383166a0
88. Schott BH, Kronenberg G, Schmidt U, et al. Robustly high hippocampal BDNF levels under acute stress in mice lacking the full-length p75 neurotrophin receptor. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(5):205–213. doi: 10.1055/a-1363-1680
89. Skeldal S, Sykes AM, Glerup S, et al. Mapping of the interaction site between sortilin and the p75 neurotrophin receptor reveals a regulatory role for the sortilin intracellular domain in p75 neurotrophin receptor shedding and apoptosis. *J Biol Chem*. 2012;287(52):43798–43809. doi: 10.1074/jbc.M112.374710
90. Foltran RB, Stefani KM, Bonafina A, et al. Differential hippocampal expression of BDNF isoforms and their receptors under diverse configurations of the serotonergic system in a mice model of increased neuronal survival. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:384. doi: 10.3389/fncel.2019.00384
91. Cahoy JD, Emery B, Kaushal A, et al. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource

- for understanding brain development and function. *J Neurosci.* 2008;28(1):264–278. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4178-07.2008
- 92.** Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(4):299–309. doi: 10.1038/nrn1078
- 93.** Du Y, Fischer TZ, Lee LN, et al. Regionally specific effects of BDNF on oligodendrocytes. *Dev Neurosci.* 2003;25(2–4):116–126. doi: 10.1159/000072261
- 94.** Yi LT, Wang SS, Cheng J, et al. Sustained AMP-activated protein kinase activation attenuates the activity of brain-derived neurotrophic factor/tyrosine kinase receptor B signaling in mice exposed to chronic stress. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(15):1874–1876. doi: 10.1097/CM9.0000000000001323
- 95.** Eide FF, Vining ER, Eide BL, et al. Naturally occurring truncated trkB receptors have dominant inhibitory effects on brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci.* 1996;16(10):3123–3129. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-10-03123.1996
- 96.** Zahavi EE, Steinberg N, Altman T, et al. The receptor tyrosine kinase TrkB signals without dimerization at the plasma membrane. *Sci Signal.* 2018;11(529):eaao4006. doi: 10.1126/scisignal.aao4006
- 97.** Xiao J, Wong AW, Willingham MM, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes central nervous system myelination via a direct effect upon oligodendrocytes. *Neurosignals.* 2010;18(3):186–202. doi: 10.1159/000323170
- 98.** Chen G, Luo X, Wang W, et al. Interleukin-1 β Promotes schwann cells de-differentiation in wallerian degeneration via the c-JUN/AP-1 pathway. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:304. doi: 10.3389/fncel.2019.00304
- 99.** Van't Veer A, Du Y, Fischer TZ, et al. Brain-derived neurotrophic factor effects on oligodendrocyte progenitors of the basal forebrain are mediated through trkB and the MAP kinase pathway. *J Neurosci Res.* 2009;87(1):69–78. doi: 10.1002/jnr.21841
- 100.** Gonzalez MC, Radiske A, Cammarota M. On the involvement of BDNF signaling in memory reconsolidation. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:383. doi: 10.3389/fncel.2019.00383
- 101.** Klein R, Smeyne RJ, Wurst W, et al. Targeted disruption of the trkB neurotrophin receptor gene results in nervous system lesions and neonatal death. *Cell.* 1993;75(1):113–122.
- 102.** Luikart BW, Nef S, Shipman T, Parada LF. In vivo role of truncated trkb receptors during sensory ganglion neurogenesis. *Neuroscience.* 2003;117(4):847–858. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00719-4
- 103.** Medina DL, Sciarretta C, Calella AM, et al. TrkB regulates neocortex formation through the Shc/PLCgamma-mediated control of neuronal migration. *EMBO J.* 2004;23(19):3803–3814. doi: 10.1038/sj.emboj.7600399
- 104.** Antonijevic M, Dallemagne P, Rochais C. Inducing neuronal regeneration and differentiation via the BDNF/TrkB signaling pathway: a key target against neurodegenerative diseases? *Neural Regen Res.* 2024;19(3):495–496. doi: 10.4103/1673-5374.380896
- 105.** Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677–736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
- 106.** Chew LJ, Coley W, Cheng Y, Gallo V. Mechanisms of regulation of oligodendrocyte development by p38 mitogen-activated protein kinase. *J Neurosci.* 2010;30(33):11011–11027. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2546-10.2010
- 107.** Fyffe-Maricich SL, Karlo JC, Landreth GE, Miller RH. The ERK2 mitogen-activated protein kinase regulates the timing of oligodendrocyte differentiation. *J Neurosci.* 2011;31(3):843–850. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3239-10.2011
- 108.** Ishii A, Fyffe-Maricich SL, Furusho M, et al. ERK1/ERK2 MAPK signaling is required to increase myelin thickness independent of oligodendrocyte differentiation and initiation of myelination. *J Neurosci.* 2012;32(26):8855–8864. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0137-12.2012
- 109.** Ishii A, Furusho M, Bansal R. Sustained activation of ERK1/2 MAPK in oligodendrocytes and schwann cells enhances myelin growth and stimulates oligodendrocyte progenitor expansion. *J Neurosci.* 2013;33(1):175–186. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4403-12.2013
- 110.** Wood TL, Bercury KK, Cifelli SE, et al. mTOR: a link from the extracellular milieu to transcriptional regulation of oligodendrocyte development. *ASN Neuro.* 2013;5(1):e00108. doi: 10.1042/AN20120092
- 111.** Xiao J, Ferner AH, Wong AW, et al. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling promotes oligodendrocyte myelination in vitro. *J Neurochem.* 2012;122(6):1167–1180. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07871.x
- 112.** Ishii A, Furusho M, Dupree JL, Bansal R. Role of ERK1/2 MAPK signaling in the maintenance of myelin and axonal integrity in the adult CNS. *J Neurosci.* 2014;34(48):16031–16045. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3360-14.2014
- 113.** Lu X, Liu H, Cai Z, et al. ERK1/2-dependent BDNF synthesis and signaling is required for the antidepressant effect of microglia stimulation. *Brain Behav Immun.* 2022;106:147–160. doi: 10.1016/j.bbi.2022.08.005
- 114.** Fath J, Brouillard F, Cabaye A, et al. A receptor-independent signaling pathway for BDNF. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.08.23.504973
- 115.** Kärkkäinen V, Pomeschik Y, Savchenko E, et al. Nrf2 regulates neurogenesis and protects neural progenitor cells against A β toxicity. *Stem Cells.* 2014;32(7):1904–1916. doi: 10.1002/stem.1666
- 116.** Kashyap MP, Pore SK, de Groat WC, et al. BDNF overexpression in the bladder induces neuronal changes to mediate bladder overactivity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(1):F45–F56. doi: 10.1152/ajprenal.00386.2017
- 117.** Wang X, Hu Z, Zhong K. The role of brain-derived neurotrophic factor in epileptogenesis: an update. *Front Pharmacol.* 2021;12:758232. doi: 10.3389/fphar.2021.758232
- 118.** Papaleo F, Silverman JL, Aney J, et al. Working memory deficits, increased anxiety-like traits, and seizure susceptibility in BDNF overexpressing mice. *Learn Mem.* 2011;18(8):534–544. doi: 10.1101/lm.2213711
- 119.** Langhnoja J, Buch L, Pillai P. Potential role of NGF, BDNF, and their receptors in oligodendrocytes differentiation from neural stem cell: an in vitro study. *Cell Biol Int.* 2021;45(2):432–446. doi: 10.1002/cbin.11500
- 120.** Soltys J, Perrone C, Knight J, Mao-Draayer Y. PDGF-AA and BDNF promote neural stem cell differentiation. *J Neurol Neurophysiol.* 2011;S4. doi: 10.4172/2155-9562.S4-002
- 121.** Lin L, Yuan J, Sander B, Golas MM. In vitro differentiation of human neural progenitor cells into striatal GABAergic neurons. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(7):775–788. doi: 10.5966/sctm.2014-0083
- 122.** Voronkov DN, Stavrovskaya AV, Lebedeva OS, et al. Morphological changes in neural progenitors derived from human induced pluripotent stem cells and transplanted into the striatum of a parkinson's disease rat model. *Annals of Clinical*

- and *Experimental Neurology*. 2023;17(2):43–50. EDN: PTPTRB doi: 10.54101/ACEN.2023.2.6
123. Namestnikova DD, Gubskiy IL, Revkova VA, et al. Intra-arterial stem cell transplantation in experimental stroke in rats: real-time MR visualization of transplanted cells starting with their first pass through the brain with regard to the therapeutic action. *Front Neurosci*. 2021;15:641970. doi: 10.3389/fnins.2021.641970
124. Chen S-Q, Zhang F, Liu C-L, et al. A promotional role of BDNF in pluripotent stem cells neural differentiation via Wnt/ β -Catenin and ERK/MAPK signaling pathways. *Ann Stem Cell Res Ther*. 2018;2(4):1022.
125. Shi J, Longo FM, Massa SM. A small molecule p75(NTR) ligand protects neurogenesis after traumatic brain injury. *Stem Cells*. 2013;31(11):2561–2574. doi: 10.1002/stem.1516
126. Hosomi S, Yamashita T, Aoki M, Tohyama M. The p75 receptor is required for BDNF-induced differentiation of neural precursor cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;301(4):1011–1015. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00077-9
127. Gao Y, Li H, Qin C, et al. Embryonic stem cells-derived exosomes enhance retrodifferentiation of retinal Müller cells by delivering BDNF protein to activate Wnt pathway. *Immunobiology*. 2022;227(3):152211. doi: 10.1016/j.imbio.2022.152211
128. Thakurela S, Tiwari N, Schick S, et al. Mapping gene regulatory circuitry of Pax6 during neurogenesis. *Cell Discov*. 2016;2:15045. doi: 10.1038/celldisc.2015.45
129. Zhang F, Liu CL, Tong MM, et al. Both Wnt/ β -catenin and ERK5 signaling pathways are involved in BDNF-induced differentiation of pluripotent stem cells into neural stem cells. *Neurosci Lett*. 2019;708:134345. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134345
130. Zhou L, Liu Y. Wnt/ β -catenin signalling and podocyte dysfunction in proteinuric kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(9):535–545. doi: 10.1038/nrneph.2015.88
131. Lin TC, Tsai YC, Chen YA, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to neurogenesis after intracerebral hemorrhage: a rodent model and human study. *Front Cell Neurosci*. 2023;17:1170251. doi: 10.3389/fncel.2023.1170251
132. Cheng A, Wang S, Cai J, et al. Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain. *Dev Biol*. 2003;258(2):319–333. doi: 10.1016/s0012-1606(03)00120-9
133. Arad M, Brown RA, Khatri R, et al. Direct differentiation of tonsillar biopsy-derived stem cells to the neuronal lineage. *Cell Mol Biol Lett*. 2021;26(1):38. doi: 10.1186/s11658-021-00279-4
134. Patel M, Moon HJ, Jung BK, Jeong B. Microsphere-incorporated hybrid thermogel for neuronal differentiation of tonsil derived mesenchymal stem cells. *Adv Healthc Mater*. 2015;4(10):1565–1574. doi: 10.1002/adhm.201500224
135. Song JH, Oh SY, Jo SA. Basic fibroblast growth factor induces cholinergic differentiation of tonsil-derived mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Regen Med*. 2022;19(5):1063–1075. doi: 10.1007/s13770-022-00474-0
136. Reyes JH, O'Shea KS, Wys NL, et al. Glutamatergic neuronal differentiation of mouse embryonic stem cells after transient expression of neurogenin 1 and treatment with BDNF and GDNF: in vitro and in vivo studies. *J Neurosci*. 2008;28(48):12622–12631. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0563-08.2008
137. Liu F, Xuan A, Chen Y, et al. Combined effect of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor on neuronal differentiation of neural stem cells and the potential molecular mechanisms. *Mol Med Rep*. 2014;10(4):1739–1745. doi: 10.3892/mmr.2014.2393
138. Cascante A, Klum S, Biswas M, et al. Gene-specific methylation control of H3K9 and H3K36 on neurotrophic BDNF versus astroglial GFAP genes by KDM4A/C regulates neural stem cell differentiation. *J Mol Biol*. 2014;426(20):3467–3477. doi: 10.1016/j.jmb.2014.04.008
139. Kim GU, Sung SE, Kang KK, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells (MSCs) and MSC-derived extracellular vesicles for the treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13672. doi: 10.3390/ijms222413672
140. Kaminski N, Köster C, Mouloud Y, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles reduce neuroinflammation, promote neural cell proliferation and improve oligodendrocyte maturation in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:601176. doi: 10.3389/fncel.2020.601176
141. Ahn SY, Sung DK, Kim YE, et al. Brain-derived neurotrophic factor mediates neuroprotection of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles against severe intraventricular hemorrhage in newborn rats. *Stem Cells Transl Med*. 2021;10(3):374–384. doi: 10.1002/sctm.20-0301
142. Li C, Xiao L, Liu X, et al. A functional role of NMDA receptor in regulating the differentiation of oligodendrocyte precursor cells and remyelination. *Glia*. 2013;61(5):732–749. doi: 10.1002/glia.22469
143. Guardiola-Diaz HM, Ishii A, Bansal R. Erk1/2 MAPK and mTOR signaling sequentially regulates progression through distinct stages of oligodendrocyte differentiation. *Glia*. 2012;60(3):476–486. doi: 10.1002/glia.22281
144. Zhang Q, Liu G, Wu Y, et al. BDNF promotes EGF-induced proliferation and migration of human fetal neural stem/progenitor cells via the PI3K/Akt pathway. *Molecules*. 2011;16(12):10146–10156. doi: 10.3390/molecules161210146
145. Rivera AD, Pieropan F, Williams G, et al. Drug connectivity mapping and functional analysis reveal therapeutic small molecules that differentially modulate myelination. *Biomed Pharmacother*. 2022;145:112436. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112436
146. Du Y, Fischer TZ, Clinton-Luke P, et al. Distinct effects of p75 in mediating actions of neurotrophins on basal forebrain oligodendrocytes. *Mol Cell Neurosci*. 2006;31(2):366–375. doi: 10.1016/j.mcn.2005.11.001
147. Vondran MW, Clinton-Luke P, Honeywell JZ, Dreyfus CF. BDNF+/- mice exhibit deficits in oligodendrocyte lineage cells of the basal forebrain. *Glia*. 2010;58(7):848–856. doi: 10.1002/glia.20969
148. Miyamoto N, Maki T, Shindo A, et al. Astrocytes promote oligodendrogenesis after white matter damage via brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 2015;35(41):14002–14008. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1592-15.2015
149. Ramos-Cejudo J, Gutiérrez-Fernández M, Otero-Ortega L, et al. Brain-derived neurotrophic factor administration mediated oligodendrocyte differentiation and myelin formation in subcortical ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(1):221–228. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006692

ОБ АВТОРАХ

*** Живкович Марьяна;**

адрес: Россия, 117513, Москва, улица Островитянова, д. 1, стр. 10;
ORCID: 0009-0009-5531-123X;
e-mail: marzhivko@gmail.com

Ермолаева Елизавета Владимировна;

ORCID: 0000-0001-9920-4262;
eLibrary SPIN: 5299-3480;
e-mail: eliza.ermolaeva@gmail.com

Соболева Алеся Владимировна;

ORCID: 0000-0002-9547-0333;
eLibrary SPIN: 4402-5237;
e-mail: asobolforw@gmail.com

Самойлова Екатерина Михайловна;

ORCID: 0000-0002-0485-6581;
eLibrary SPIN: 3014-6243;
e-mail: samoyket@gmail.com

Чудакова Дарья Александровна, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0002-9354-6824;
eLibrary SPIN: 1410-9581;
e-mail: daria.chudakova.bio@yandex.ru

Баклаушев Владимир Павлович, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-1039-4245;
eLibrary SPIN: 3968-2971;
e-mail: baklaushev@fccps.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Maryana Zhivkovich;**

address: 1 bldg 10 Ostrovityanova street, 117513 Moscow, Russia;
ORCID: 0009-0009-5531-123X;
e-mail: marzhivko@gmail.com

Elizaveta V. Ermolaeva;

ORCID: 0000-0001-9920-4262;
eLibrary SPIN: 5299-3480;
e-mail: eliza.ermolaeva@gmail.com

Alesya V. Soboleva;

ORCID: 0000-0002-9547-0333;
eLibrary SPIN: 4402-5237;
e-mail: asobolforw@gmail.com

Ekaterina M. Samoilova;

ORCID: 0000-0002-0485-6581;
eLibrary SPIN: 3014-6243;
e-mail: samoyket@gmail.com

Daria A. Chudakova, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0002-9354-6824;
eLibrary SPIN: 1410-9581;
e-mail: daria.chudakova.bio@yandex.ru

Vladimir P. Baklaushev, PhD, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-1039-4245;
eLibrary SPIN: 3968-2971;
e-mail: baklaushev@fccps.ru