

УДК 616.831-053.1-06:618.36:612.015:577.2

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ (NGF) И ЕГО РОЛЬ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ

© 2019 г. Б. И. Кузник^{a, b, *}, С. О. Давыдов^{a, b}, И. В. Ланда^a

^aФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, Россия

^bИнновационная клиника Академия здоровья, 672038 Чита, Россия

*e-mail: bi_kuznik@mail.ru

Поступила в редакцию 05.03.2019 г.

После доработки 13.04.2019 г.

Принята к публикации 08.06.2019 г.

Фактору роста нервов (Nerve Growth Factor – NGF) принадлежит ключевая роль в осуществлении нейропластичности, формировании поведенческих реакций, репаративных процессов, а также в регуляции многих физиологических функций. Вместе с тем, за последнее время установлено, что NGF играет существенную роль в развитии романтических отношений. Так, при влюбленности его концентрация резко возрастает, но по мере охлаждения пылкости отношений возвращается к норме. Показано, что NGF принимает участие в регуляции овариально-менструального цикла, физиологии и патологии беременности. Чрезвычайно велико значение NGF в осуществлении когнитивных функций. Его концентрация с возрастом и при болезнях Альцгеймера (БА) и Паркинсона значительно снижается. Наряду с этим, в экспериментах на животных и в наблюдениях на людях показано, что попадание NGF в ЦНС, особенно в область гиппокампа, приводит к улучшению когнитивных функций при БА, деменции и травмах головного мозга. Содержание NGF сразу же после возникновения инфаркта миокарда (ИМ), а также при гипертонической болезни повышается, что может быть расценено как защитная реакция, направленная на спасение кардиомиоцитов и эндотелиоцитов. В поздние сроки после развития ИМ, как и при его повторных эпизодах, концентрация NGF уменьшается. При сахарном диабете и его осложнениях (диабетическая ретинопатия, диабетическая периферическая нейропатия) NGF проявляет защитное действие, спасая поврежденные клетки от дегенерации. Уровень NGF возрастает при метаболическом синдроме, что многими авторами расценивается как способность жировой ткани синтезировать NGF. Содержание NGF повышается при многих онкологических заболеваниях. Более того, сами раковые клетки способны секретировать NGF и тем самым способствовать развитию канцерогенеза.

Ключевые слова: фактор роста нервов (NGF), романтические отношения, менструальный цикл, беременность, когнитивные функции, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкология, сахарный диабет, метаболический синдром

DOI: 10.1134/S0301179819040052

В настоящее время не подлежит сомнению, что в основе нейрогенеза, являющимся важнейшим процессом поддержания нейропластичности, лежат регулирующие воздействия нейротрофических факторов: роста нервов (nerve growth factor – NGF), нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF и нейротрофинов 3 (NT-3) и 4 (NT-4). Благодаря этим соединениям, в процессе нейрогенеза образуются новые нейроны, а при повреждениях центральной нервной системы (ЦНС) восстанавливаются утраченные функции и возникают новые нервные сети, обуславливающие сложные процессы нейропластичности [92, 19, 73, 74, 83].

Важнейшим фактором, обеспечивающим нейрогенез, а следовательно, и нейропластич-

ность, является NGF, открытый R. Levi-Montalcini. Ею впервые вместе с V. Hamburger показано, что фактор роста нервов несет ответственность за дифференцировку и выживание нейронов [54]. В 1960 г. бывший ученик В. Гамбургера – Стенли Коэн [25], выделив предварительно к NGF антитела, сумел получить фактор роста нервов в чистом виде.

В настоящее время известно, что NGF играет решающую роль в контроле дифференциации и выживаемости периферических симпатических и сенсорных нервных волокон, а также в функциональной деятельности холинергических нейронов [2, 14]. В частности, NGF необходим для нормального развития и функционирования базальных холинергических ядер переднего мозга.

Одновременно NGF оказывает влияние на формирование дендритной системы нейронов и уровень активности в них холинацетилтрансферазы и ацетилхолинэстеразы [2–4].

NGF представляет собой нейротрофический пептид. Зрелая молекула NGF является результатом протеолиза предшественника (proNGF), который также обладает биологической активностью и оказывает как проапоптотическое, так и нейротрофическое действие во время развития и жизни взрослого человека. Структура нейротрофина NGF довольно проста: это димер, включающий 120 аминокислотных остатков и состоящий из двух идентичных полипептидных цепей с N-концевым серином и COOH-терминальным аргинином. NGF имеет высоко гомологичные аминокислотные последовательности и способен образовывать гомодимеры [90]. В слюнной железе мышей NGF состоит из пяти субъединиц: две — альфа, одна — бета и две — гамма. Ответственна за эффект роста аксонов только бета-субъединица. Функциональное значение альфа- и гамма-субъединиц неясно [105].

Основной механизм действия осуществляется через рецепторы TrkA (связанный с тропомиозином) и рецептор нейротропина (p75NTR), благодаря чему происходит выживание и созревание нейронов в периферической и центральной нервной системе [55]. Первый рецептор трансмембранный. NGF подходит к рецептору снаружи, но не входит в клетку, а связывается с рецептором, благодаря чему сигнал передается внутрь клетки, где происходит фосфорилирование белка и активируются каскадные процессы, сигнализирующие о выживании, дифференцировке и делении клеток.

Второй рецептор p75, названный так по молекулярной массе 75 кД, также трансмембранный, но с другим механизмом действия. Он реагирует на гибель нейрона, т.е. на нейродегенерацию. Взаимодействия NGF, как и других нейротрофинов, с этими рецепторами и определяют в значительной степени судьбу нейрона.

По всей видимости, NGF действует как нейротрофный мессенджер, и его уровень регулируется иннервирующими нейронами [90].

Следует, однако, заметить, что структура димеров нейротрофинов не установлена заранее и испытывает большие структурные изменения при связывании p75NTR. Более того, NGF играет двойную роль в выживании и гибели нейронов. Не исключено, что различные стехиометрии могут приводить к конформационным изменениям, которые могут быть основой для различных биологических результатов, наблюдаемых со зрелыми рецепторами и предшественниками нейротрофинов [78].

В дальнейшем стало очевидно, что нейротрофины (НТ) проявляют важные функции в различных тканях, включая эндокринную, иммунную и репродуктивную системы [98]. Плейотропные эффекты пути NGF включают, например, контроль фолликулогенеза и функции яичников, а также регуляцию физиологического и патологического ангиогенеза, посредством взаимодействия с системой сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Кроме того, исследования, анализирующие профили экспрессии NGF и его рецепторов на границе матки с плодом, указывают на ключевую роль этого пути в установлении сбалансированных иммунно-эндокринных взаимодействий во время беременности [72].

Установлено, что NGF участвуют в регулировании формирования и заживления тканей. Исследования показали, что нейротрофины и их рецепторы, в том числе и NGF, широко экспрессируются в тканях скелета, участвуют в хондрогенезе, остеобластогенезе и остеокластогенезе, а также в регуляции процессов формирования и заживления тканей [95].

Выраженная экспрессию NGF обнаружена в нервных элементах желудка, в том числе мезентериальном и подслизистом сплетениях, в эпителиальных зрелых и прогениторных клетках, а также в структурах, подобных энтерохромаффину и эндотелию (EC), выстилающим кровеносные сосуды. Наличие экспрессии NGF в нервных элементах, эпителиальных и эндотелиальных клетках указывает на сложное локальное взаимодействие между ними, направленное на регуляцию гомеостаза слизистой оболочки желудка и, вероятно, защиту от повреждения желудка и заживления язв [97].

Далеко не последнюю роль может играть NGF в механизме возникновения болевой реакции. Так, у страдающих рассеянным склерозом с центральной невропатической болью обнаружено значительное повышение NGF в спинномозговой жидкости. Полученные данные позволили F. Monteleone et al. [71] прийти к выводу, что невропатическая боль у пациентов с рассеянным склерозом обусловлена повышенной концентрацией NGF в ликворе.

К аналогичному выводу приходят B. Peng et al. [76], показавшие, что у женщин с тупиковым/матокрасным эндометриозом отмечается повышение уровня NGF, благодаря чему увеличивается плотность нервных пучков в эндометрии, сопровождаемая стимуляцией соx-2/pge2 через trk-рецептор. При этом передача сигналов NGF должна играть существенную роль в связанной с эндометриозом хронической тазовой болию.

Было обнаружено, что экспрессия сиановиацинтами NGF при остеогенном артрите человека сопровождается болью. Хрящ также может быть источником NGF и косвенно генерировать боль [94].

К сказанному следует добавить, что в культуре клеток сетчатки NGF/ α VEGF (анти-сосудистый эндотелиальный фактор роста) значительно увеличивали выживаемость, а также экспрессию родопсина и рост нейритов в фоторецепторах. В частности, NGF/ α VEGF активировали мРНК Bcl-2, подавляющую мРНК Вах, стимулировали мРНК trkANGFR и, наконец, повышали мРНК и белок NGF [82].

Представленные данные не только указывают на чрезвычайное распространение NGF в различных органах и тканях, но и свидетельствуют о наличии у него важнейших функций, определяющих качество жизни в условиях нормы и патологии.

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ И РОМАНТИЧЕСКИЕ ОТНОШЕНИЯ

Вряд ли кто-либо из живущих на земле сможет дать точный ответ, что такое любовь. В то же время, учитывая сложность чувства, не приходится сомневаться, что в состоянии любви должно наблюдаться разнообразие биохимических сдвигов, обуславливающих изменение психической деятельности, особенно на начальных этапах романтических отношений.

Вместе с тем, в 2006 году в журнале *Psychoneuroendocrinology* была опубликована оригинальная работа E. Emanuele et al. [34]. “Повышение концентрации фактора роста нервов, связанное с ранней романтической любовью”. Авторы изучили у 58 испытуемых, которые недавно влюбились (группа “романтической любви на ранней стадии”), содержание в плазме NGF, BDNF, NT-3 и NT-4. В эту группу входили субъекты, чьи отношения начались не позднее чем 6 месяцев назад и проводили не менее 4 часов в день в думах о романтическом партнере. Контролем служили 2 группы молодых людей: либо одиночки, либо молодые люди, вовлеченные в длительные любовные отношения. Выводы авторов действительно оказались сенсационными: уровень NGF был значительно выше ($p < 0.001$) у субъектов, находящихся на раннем этапе любовных отношениях [227(14) мкг/мл], чем у пациентов с длительными любовными связями [123(10) мкг/мл] или субъектов одиночек [149(12) пг/мл]. При этом выявлена значительная положительная корреляция между уровнями NGF и интенсивностью романтической любви, оцененной с помощью страстной шкалы любви ($r = 0.34$, $p = 0.007$). Не было обнаружено различий в концентрациях других нейротрофинов. У 39 субъектов ранней любви, поддерживающих на протяжении 12–24 месяцев любовные отношения, но уже не находящихся в первоначальном психическом восторженном состоянии, в котором они пребывали в начале исследования, содержание NGF в плазме уменьшалось и не отличалось от таковой в контрольных группах. Что

касается других нейротрофических факторов, то их содержание в различных исследуемых группах было приблизительно одинаковым. В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что некоторые поведенческие и/или психологические процессы зависят от концентрации NGF в кровотоке [34].

В 2011 году E. Emanuele публикует обзор “NGF и романтическая любовь” [33], в котором подтверждает сделанные ранее выводы. Автор статьи еще раз указывает, что “Выявлена положительная связь между интенсивностью ранних романтических чувств и уровнями фактора роста нервов (NGF). Эти выводы связывают любовь с биологически релевантными путями для выживания нейронов и освещают биохимические корреляции такого сложного чувства, которое так глубоко влияет на нашу собственную жизнь. Прогресс в нейробиологии любви предполагает, что такое исследование может открыть новое окно для нашего понимания самой природы человеческой романтической связи”.

Почему же NGF может играть столь существенную роль в романтических отношениях?

Эксперименты *in vivo* показали, что NGF может увеличивать уровень адренкортикотропина и кортикостерона, тем самым индуцируя активацию гипоталамин-питуитрин-адренкортикостероидной оси [15]. Более того, NGF может вызвать увеличение как синтеза, так и секреции вазопрессина [88] – нейропептида, играющего ключевую роль в формировании социального поведения [49]. Не исключено, что NGF участвует в молекулярных механизмах ранней романтической любви, действуя как тонкий модулятор различных эндокринных функций. Необходимо также учитывать, что концентрация NGF в кровотоке увеличивается после стрессорных событий и поведения, связанного с тревогой [18]. Само собой разумеется, что эти состояния могут быть спутниками ранней романтической любви [33].

Из приведенных данных вытекает, что на состояние влюбленности с переживаниями, сомнениями, самопожертвованием и ревностью может оказывать влияние не только сам NGF, но и другие эндокринные факторы, через которые он может проявлять свое влияние.

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ, МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И БЕРЕМЕННОСТЬ

С возрастом концентрация NGF в крови и различных тканях уменьшается [13], что является одной из причин возникновения некоторых так называемых “возрастных болезней” и нарушения когнитивных функций [19, 93].

Значительные изменения возникают в содержании NGF в различные фазы овариально-менструального цикла, при нормальной и патологической беременности и родах. Более того, существуют гендерные различия в уровне нейротрофических факторов. Так, в сыворотке здоровых молодых мужчин концентрация NGF составляла 40.8 ± 10.8 мкг/мл, тогда как у женщин она зависела от фазы менструального цикла: во время фолликулярной фазы содержание NGF равнялось 8.2 ± 1.4 мкг/мл, а в лютеиновую доходила до 14.4 ± 2.9 мкг/мл. Разница между концентрациями NGF в сыворотке между фолликулярной и лютеиновой фазами у каждой женщины была статистически значимой [67].

В опытах на ламах установлено, что NGF является фактором, индуцирующим овуляцию (OIF) и находится в ламальной семенной плазме. NGF способствует не только высокому уровню овуляции, но и проявляет лютеотрофические свойства. Под его воздействием повышается концентрация прогестерона и одновременно усиливается функция Corpus Luteum, независимо от преовуляторного диаметра яичника [91].

Характерные изменения, связанные с возрастом и прекращением менструального цикла, сводятся к уменьшению концентрации факторов роста (экспрессия NGF лимфоцитов), сигнальных молекул (отношения p-ERK/ERK и p-CREB/CREB) и усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ). При этом уровень 17β -эстрадиола в сыворотке положительно коррелировал с продуцированием IFN- γ , активностью СОД и экспрессией NGF в РВМС. Эти результаты свидетельствуют о том, что изменение уровня гонадотропных гормонов связано с иммуногенностью, характеризующейся уменьшением продуцирования IFN- γ и пролиферации Т-лимфоцитов, снижением экспрессии NGF, активности SOD и каталазы, продукции NO, что, в конечном итоге, ведет к увеличению заболеваемости и раку [79].

У женщин на 37 неделе беременности и на 7 день после родов концентрация NGF имеет тенденцию к увеличению. У небеременных концентрация NGF отрицательно коррелировала с числом дней после начала 1 дня менструального цикла [89].

NGF и его рецепторы (TrkA и p75LNGFR) у шибских коз экспрессируются в клетках гранулы, клетках тека, интерстиции и лютеиновых клетках яичников. NGF, TrkA и p75LNGFR были также обнаружены в эпителиальных и мышечных клетках ампулы и перешейка яйцевода, а также в эпителиальных клетках и маточных железах матки. Эти результаты указывают на аутокринную NGF [81] и паракринную регуляцию репродуктивной функции, осуществляемую посредством NGF [81].

Во время беременности матка подвергается глубокой симпатической денервации. На первый взгляд в роге матки беременных крыс концентра-

ция NGF и его мРНК снижается. Однако это впечатление является обманчивым. Дело в том, что масса матки во время беременности резко возрастает и если полученные значения скорректированы с учетом увеличения массы матки и общего выхода РНК во время беременности, то содержание NGF и мРНК на рог увеличивалось в середине и на поздних этапах беременности. Подобные, но менее выраженные изменения, наблюдались в шейке матки. Через семь дней после родов оба параметра возвращались к норме [100]. Следует, однако, отметить, что во время беременности у крыс ослабляется экспрессия NGF в тканях мочевого пузыря [57].

Согласно данным V. D'souza et al. [32], содержание NGF в крови матери на протяжении беременности не изменяется, тогда как у женщин с преэклампсией оно значительно повышается ($p < 0.05$). Кроме того, выявляются отрицательные корреляционные отношения между уровнем NGF и артериальным давлением у матери и положительные — с окружностью головки ребенка.

Ведение NGF мышам BALB/c-mated CBA, представляющих собой нормальную аллогенную модель беременности, не приводило к изменениям показателей числа абортос и количества имплантационных сайтов по сравнению с контрольными необработанными мышами. При этом у таких мышей не было обнаружено морфологических изменений в яичниках: у них также не изменялся уровень прогестерона в крови [36].

Введение фактора роста нервов беременным мышам приводило к значительному увеличению процента децидуальных лимфоцитов, экспрессирующих NGF (клетки CD45+ NGF+), в частности, CD8+ NGF+ и CD4+ NGF+. Напротив, различий в процентах децидуальных NGF-экспрессирующих DC (CD11c+) и NK-клеток (CD49b+) не обнаружено. Кроме того, введение NGF приводило к значительному регулированию экспрессии NTRK1 в децидуальных лимфоцитах (как CD4+, так и CD8+). Одновременно в децидуальных клетках, NK- и CD45+ лимфоцитах мышей, обработанных NGF, отмечалось усиление экспрессии NTRK1, тогда как интенсивность экспрессии NGFR в децидуа не отличалась от таковых контрольных мышей.

В ответ на стимуляцию NGF клетки матки усилено секретировали IFNG и IL6, тогда как содержание TNF не отличалось от контроля. Этот сдвиг к ответу цитокинов Th1 ассоциировался с признаками нейрогенного воспаления в децидуа мышей, обработанных NGF, а именно увеличением плотности нервных волокон TAC+ и повышенным процентом дегранулированных тучных клеток [36].

Установлено, что обработка NGF мышей линии CBA/JxDBA/2J, склонных к абортос, повышала скорость потери плода путем активации локального воспалительного ответа, осуществляемо-

го за счет рекрутирования NGF-экспрессирующих иммунных клеток, увеличения децидуальной иннервации и цитокинов Th1. Аналогичным образом лечение нейтрализующим NGF антителом у мышей, базирующихся на BALB/c-mated CBA/J, модель нормальной беременности, также вызывало аборт, связанные с увеличением инфильтрации А-экспрессирующих NK-клеток рецептора триомиозинкиназины в децидуальной оболочке [36].

Следует отметить, что спонтанные аборт у женщин связаны с регулируемым синтезом и aberrантным распределением NGF в плацентарной ткани. Следовательно, местный порог экспрессии NGF необходим для обеспечения материнской толерантности при здоровой беременности, но когда его концентрация становится сверхпороговой, то это может привести к отторжению плода из-за обострения воспаления. В то же время недостаток NGF в плацентарной ткани (нейтрализация с помощью антител) также может сопровождаться абортами [36].

Представленные данные свидетельствуют о том, что нормально протекающая беременность зависит от сбалансированной экспрессии NGF в плаценте и матке, благодаря чему обеспечиваются адекватные взаимоотношения мать—плацента—плод. Более того, баланс нейротрофических факторов, в том числе и NGF, оказывающих влияние на рост и развитие нервов и сосудов в репродуктивных органах во время беременности, обеспечивает необходимые условия для развития плода [70].

М. Dhobale [29], обобщая сведения, имеющиеся в литературе, приходит к выводу, что ...“изменение уровня и экспрессия NGF и BDNF могут приводить к аномальному росту плода и развитию мозга, что может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и расстройств нервной системы у детей, родившихся преждевременно.”

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Чтобы исследовать, как долгосрочная экспрессия гена NGF влияет на функцию поврежденного гиппокампа после травмы головного мозга, псевдолентивирус, несущий ген β -NGF, был связан с геном зеленого флуоресцентного белка (GFP). Эта процедура позволила оценить экспрессию гена NGF и его способность в опытах *in vitro* защищать клетки от окислительного повреждения. Затем слитый ген с β -NGF, несущий псевдолентивирус, непосредственно вводили в поврежденный мозг, чтобы в опытах *in vivo* оценить его влияния на функцию поврежденного гиппокампа после травмы головного мозга. Установлено, что экспрессия гена слияния с β -NGF после трансдукции клеток продолжалась более четырех недель, а кодируемый белок β -NGF мог

индуцировать нейроподобную дифференцировку клеток PC12. Кроме того, инъекция гибридного гена β -NGF из гиппокампа ускоряет восстановление когнитивной функции у крыс, подвергнутых травме головного мозга. Полученные данные свидетельствуют о том, что долговременная экспрессия гена слияния β -NGF, доставленного псевдолентивирусом, может способствовать росту нейритов нейроподобных клеток и защищать клетки от окислительного повреждения *in vitro* и что прямая и однократная доза гиппокампальной инъекции гена слияния β -NGF с псевдолентивирусом может спасти функцию гиппокампа после травмы головного мозга у крысы [59].

Установлено, что использование экстрактов имбиря (ЭИ) приводит к значительному улучшению памяти. В частности, при введении ЭИ мышам наблюдалось улучшение ими способности распознавать новые объекты, что обусловлено не только улучшением процесса обучения, но и усилением кратковременной и долговременной памяти. Одновременно введение ЭИ привело к повышению концентрации NGF как в гиппокампе мышей, так и в клетках глиомы крысы. Нейтрализация NGF антителами ингибировала активацию фосфорилирования внеклеточной сигнальной регулируемой киназы (ERK) и циклического АМФ-связывающего белка (CREB), активируемых ЭИ в гиппокампе. Кроме того, лечение ЭИ значительно увеличивало пред- и постсинаптические маркеры, синаптофизин и PSD-95, которые связаны с образованием синапса в головном мозге. Эти данные свидетельствуют о том, что ЭИ обладает синаптогенным эффектом, вызванным NGF-индуцированной активацией ERK/CREB, что приводит к улучшению и увеличению объема памяти [58].

Ф. Wang et al. [102] задались целью изучить, как влияет терапия стромальными клетками костного мозга (BMSC) на когнитивные функции у мышей с сосудистой деменцией (VaD). Оказалось, что ко-трансфицированные BMSC NGF-TERT (TERT telomerase reverse transcriptase) обладают лучшим терапевтическим эффектом, чем BMSC, не вызывающие экспрессию NGF и TERT, что связано со значительными улучшениями обучения и памяти у крыс VaD. Основным терапевтическим механизмом может быть увеличение экспрессии NGF, TrkA и SYN в области CA1 гиппокампа, которая потенциально может повлиять на продвижение терапии для VaD [102].

Использование гипербарической оксигенации и инъекции NGF значительно усиливало способность к обучению, улучшало память и сенсорную моторику у новорожденных крыс после гипоксического ишемического повреждения головного мозга [103].

Известно, что смерть нейрона, являясь физиологическим процессом во время развития, вносит

свой вклад в патогенез болезни Альцгеймера (БА). Во время развития БА около половины нейронов погибает из-за недостатка трофических факторов, включая NGF. Исследованиями, проведенными Nandini Chatterjee et al. [23], показано, что ферментативный ингибитор Cdc25A играет существенную роль в смерти нейронов и активации пути апоптотического клеточного цикла, вызванного лишением нейротрофических факторов, в основном NGF [23].

Согласно взгляду J. Budni et al. [19], с возрастом содержание нейротрофических факторов резко снижается. Более того, когнитивный дефицит при БА, по мнению авторов, связан с уменьшением концентрации в крови, мозге и ликворе BDNF, NGF и нейротрофического фактора, полученного из глиальных клеток (GDNF).

Iulita and Cuello [64], обобщая сведения, имеющиеся в литературе, приходят к выводу, что при БА, как и при болезни Дауна, неминуемо сопровождающихся деменцией, имеется выраженный дефицит синтеза NGF, приводящий, в конечном итоге, к атрофии базальных мозговых холинергических нейронов.

Установлено, что интраназальное введение NGF ведет к уменьшению холинергического дефицита и снижению числа фосфатоположительных нейронов, а также накоплению бета-амилоидов у мышей AD11, экспрессирующих трансгенные антитела, направленные на нейтрализацию действия NGF, благодаря чему наблюдается прогрессирование болезни Альцгеймера как нейродегенеративного процесса. В то же время нейродегенерация, подобная Альцгеймеру у мышей AD11, начиная с 4-месячного возраста, связана с прогрессирующим поведенческим дефицитом в зрительной и пространственной памяти. Интраназальные введения NGF, используемые после появления первых признаков нарушения памяти, в значительной степени ликвидировали когнитивные дефициты у мышей AD11. Следовательно, интраназальное введение NGF является перспективным методом доставки NGF в мозг в терапевтических целях, в том числе для терапии болезни Альцгеймера [28]. Вместе с тем, необходимо согласиться с мнением Н.К. Исаева и др. [4], что "...использование самого NGF ограничивается его плохой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, возможностью возникновения иммунной реакции, наличием побочных эффектов за счет его плейотропности."

D. Ferreira et al. [35] на основании анализа источников литературы отмечают, что пациенты БА, получавшие NGF, демонстрировали улучшения когнитивных функций, сопровождаемое изменениями активности электроэнцефалограммы. В то же время авторы отмечают, что ни в одном из клинических исследований не представлены данные, свидетельствующие о снижении под

влиянием NGF у таких больных атрофии нервных клеток в ЦНС. В исследованиях, проведенных на 131 пациенте с БА, D. Ferreira et al. [35] показали, что инкапсулированное введение NGF на протяжении 12 месяцев в передний мозг больным БА приводит не только к улучшению клинического статуса, но и снижению в цереброспинальной жидкости амилоида A β 1-42. Полученные сведения позволили прийти к выводу, что инкапсулированное биораспределение NGF может потенциально стать новой стратегией лечения болезни Альцгеймера.

Следует указать, что в экспериментах M.F. Philips et al. [77] иммортализованные нейронные стволовые клетки, ретровирусно трансдуцированные для синтеза NGF, приводили к значительному улучшению когнитивной и нейромоторной функции, а также сберегали нейроны в регионе CA3 гиппокампа при трансплантации в поврежденный мозг во время острого посттравматического периода у крыс.

S. Yamashita et al. [110] в двойном слепом рандомизированном исследовании показали, что карнозин (β -Ala-l-His) способен усиливать когнитивные функции у пожилых людей. Оказалось, что карнозин проникает в гематоэнцефалический барьер и активирует глиальные клетки в мозге, заставляя их секретировать нейротрофины, включая BDNF и NGF.

Установлено, что при болезни Паркинсона, сопровождаемой не только нарушением двигательных функций, но и когнитивными расстройствами, синтез и секреция NGF резко снижена [65].

В то же время в литературе имеются сведения, что у пациентов с обсессивно-компульсивными расстройствами по сравнению с больными без указанных изменений содержание NGF в сыворотке значительно повышалось. Кроме того, у генерализованных пациентов с тревожными расстройствами по сравнению с больными без них также отмечалось увеличение концентрации сывороточного NGF ($P = 0.047$). NGF отрицательно коррелировал с работоспособностью ($P = 0.040$, $r = -0.124$) и познанием ($P = 0.024$, $r = -0.137$), что свидетельствует о роли NGF в патогенезе функциональных психических расстройств [85].

Следует обратить особое внимание на то, что наличие повышенной концентрации циркулирующих нейротрофических белков в течение первых 2 недель жизни связаны с пониженным риском нарушения когнитивных, в том числе познавательных, функций у детей в возрасте 10 лет, что обусловлено контролем за содержанием провоспалительных протеинов [53].

В заключении необходимо отметить, что, по мнению Гуляевой Н.В. "Все эффективные лекарственные препараты, используемые для лечения болезней мозга, психических, неврологических, независимо от их структуры и мишеней, для ко-

торых их синтезировали, если они эффективны, тем или иным механизмом нормализуют общую концентрацию в крови и локальный уровень нейротрофических факторов, что подтверждает ключевую роль нейротрофинов в поддержании оптимального уровня нейропластичности. Отсюда вытекает концепция так называемой нейропротекторной терапии. Основная задача этой терапии – найти возможность селективной регуляции нейротрофических факторов в целевых структурах мозга” [1].

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Известно, что возраст идентифицирован как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время у пожилых людей отмечается повышение тонуса симпатической автономной нервной системы, что способствует возникновению таких заболеваний как атеросклероз, инфаркт миокарда. NGF является основным нейротрофическим фактором, усиливающим симпатические влияния на деятельность сердца [41]. Учитывая указанные факты, E. Saygili et al. [87] решили выяснить, имеется ли сдвиг экспрессии NGF в старых кардиомиоцитах по сравнению с молодыми и существуют ли региональные различия в содержании NGF в сердце. С этой целью для исследования были выбраны крысы разного возраста (3–4 дня – неонатальный, 6–8 недель – молодой, 20–24 месяца – старый). У таких крыс были изолированы кардиомиоциты из левого (LA) и правого (RA) предсердий, а также левого (LV) и правого (RV) желудочков. Оказалось, что у неонатальных, молодых и старых крыс количество NGF в LA и RA было значительно ниже по сравнению с LV и RV. У молодых и старых крыс обнаружен более высокий уровень белка NGF в LA по сравнению с RA. Кроме того, в обоих предсердиях с возрастом отмечалось увеличение экспрессии NGF. В обоих желудочках обнаружено значительное снижение экспрессии NGF от новорожденных до молодых, и значительное увеличение от молодых до старых крыс. Наибольшая концентрация NGF в LV и RV наблюдалась у новорожденных крыс. Между тем, экспрессия TrkA – основного рецептора для передачи сигналов NGF – была наиболее выражена в предсердиях старых крыс, а в LV и RV TrkA – у молодых крыс. Полученные результаты свидетельствуют о существенном вкладе фактора роста нервов в изменение вегетативного тонуса, наблюдаемого у старых крыс.

Между тем, не следует забывать, что NGF был идентифицирован как фактор выживания кардиомиоцитов путем развития антиапоптотических эффектов с помощью передачи сигналов тирозинкиназы A (TrkA) внутрь клетки [21]. Следовательно, увеличение концентрации NGF в

предсердиях старых животных может препятствовать развитию апоптоза и улучшать деятельность сердца, чему способствует увеличение TrkA с возрастом [87].

И в то же время данные о роли NGF в патогенезе развития сердечно-сосудистых заболеваний весьма противоречивы. Так, ранний рост NGF зачастую наблюдается сразу же после возникновения инфаркта миокарда (часы), что направлено на спасение кардиомиоцитов и усиливает эффект от применяемой терапии пораженного миокарда [69]. Если месяцы спустя после развития ИМ возникает хроническая сердечная недостаточность (ХСН), то содержание NGF в кардиомиоцитах падает ниже нормы. Причина этого может быть многократной. Во время хронической сердечной недостаточности миоциты подвергаются усиленному действию стресса, что уменьшает экспрессию NGF в кардиомиоцитах и темпы роста симпатического нерва. Параллельно во время хронической сердечной недостаточности происходит усиление выброса норадреналина, что способствует подавлению экспрессии NGF в кардиомиоцитах [51].

Согласно данным А.В. Ушакова с соавт. [8], содержание NGF в сыворотке у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением (0.94 ± 0.28 мкг/мл) был выше, чем у пациентов с АГ, не страдающих ожирением (0.21 ± 0.06 мкг/мл, $p = 0.018$). Самые высокие показатели NGF обнаружены у пациентов с недостаточной физической активностью и выраженным психоэмоциональным стрессом. Во всех группах пациентов наблюдалась однонаправленная обратная корреляция между уровнем NGF в сыворотке и содержанием кортизола. Кроме того, уровень NGF был обратно пропорционален систолической и диастолической вариабельности АД у пациентов с АГ и ожирением и в контрольной группе. Снижение концентрации NGF в сыворотке связано с повышенным уровнем реактивной и личной тревоги. Полученные данные свидетельствуют о том, что NGF играет важную роль в сложных многофакторных взаимодействиях между нейропсихическими, сердечно-сосудистыми и метаболическими процессами. Можно предположить, что увеличение концентрации NGF при АГ, ожирении и стрессорных воздействиях является компенсаторной реакцией, способствующей улучшению течения патологического процесса.

Обнаружена повышенная экспрессия NGF и/или усиленная экспрессия/активация его рецепторов в эксперименте у крыс и людей с легочной гипертензией (ЛГ). В опытах *ex vivo/in vitro* установлено, что NGF способствует пролиферации легочных сосудов, гиперреактивности легочной артерии и секреции провоспалительных цитокинов. Применение *in vivo* анти-NGF-блокиру-

ющих антител предотвращает и реверсируют ЛГ у крыс посредством значительного уменьшения воспаления легких, гиперреактивности и ремоделирования. Следовательно, NGF играет значительную роль в развитии ЛГ. Метод ингибирования NGF может представлять новую стратегию в терапии ЛГ [37].

Guo, Yue [40] изучили, как изменяется экспрессия NGF в сенсорных нейронах, иннервирующих сердце, в ранние сроки после инфаркта миокарда (ИМ), а также потенциальную роль афферентных нервных сигналов в модуляции NGF. ИМ был индуцирован лигированием левой передней нисходящей ветви коронарной артерии у анестезированных крыс. В результате проведенных экспериментов было установлено, что экспрессия NGF была значительно увеличена в ганглиях ($P < 0.05$) через 60 мин после развития ИМ. Блокада позвоночных нервов ингибировала экспрессию NGF ($P < 0.05$) и кодирующую мРНК ($P < 0.01$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что афферентные влияния спинного нерва важны для поддержания и повышения регуляции экспрессии NGF в сенсорных нейронах, иннервирующих сердце при остром инфаркте миокарда. Авторы приходят к выводу, что NGF через афферентные влияния способствует восстановлению сердца после инфаркта миокарда, стимулируя ангиогенез и выживание кардиомиоцитов.

В экспериментах, проведенных Liu Y. et al. [61] убедительно доказано, что NGF играет защитную роль в инфаркте миокарда и ранней реперфузии, уменьшая апоптоз миокардиальных клеток, улучшая ремоделирование желудочков, а также усиливая васкуляризацию пораженной зоны ИМ.

Следует отметить, что перенос гена NGF в мышиную модели не только улучшал выживаемость кардиомиоцитов, но и способствовал неоваскуляризации, усилению кровотока в миокарде и сократительной деятельности в сердцах мышей с наличием ИМ [69].

S. Govoni et al. [26] в статье “NGF and heart: Is there a role in heart disease?” приходят к выводу, что “модуляция NGF может быть фармакологической целью для вмешательств на определенных стадиях сердечной дисфункции после ИМ”.

В опытах на собаках с ишемическим инсультом (перевязка средней мозговой артерии) использование в первые 6 ч NGF сопровождалось значительным улучшением клинической картины, усилением кровотока в области пораженного участка, сокращением срока восстановления утраченных функций, уменьшением отека, увеличением числа выживаемых нейронов, улучшением индексов MPT, а также показателей, определяемых с помощью обычного сканирования: T1WI, T2WI и FLAIR. Нейроны в ишемической

области собак, получавших NGF в течение 6 часов, были с умеренной усадкой, а степень кариопикноза, а также зазор нервного волокна, ширина глиальных клеток и микрососудистая щель были значительно более узкими, чем у собак в зоне инфаркта без лечения NGF. Большинство экспериментальных животных, обработанных NGF, восстановилось до нормы через 7 дней после развития инсульта [103].

Таким образом, большинство исследователей приходит к выводу, что, нивелируя содержание NGF на определенных стадиях заболевания сердечно-сосудистой системы, можно добиться значительных результатов в терапии этих патологических состояний.

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Одним из самых частых осложнений при сахарном диабете, нередко приводящим к слепоте, является диабетическая ретинопатия. Вместе с тем, при сахарном диабете и его осложнениях — диабетическая ретинопатия (ДР) и периферическая нейропатия (ДПН) — содержание NGF и BDNF значительно снижалось, что коррелировало с тяжестью патологического процесса, С-пептидом натощак (FCP), 2-часовым постпрандиальным С-пептидным содержанием (2-часовой PCP), уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c), и 24-часовой экскрецией микроальбумина в моче. Особенно резко содержание нейротрофических факторов уменьшалось у больных с ДПН [96].

В опытах на крысах с диабетом, вызванным инъекцией стрептозотоцина, показано, что раннее увеличение NGF в диабетической сетчатке является эндогенным ответом на защиту ганглиозных клеток от дегенерации. Этот защитный механизм нарушается через 11 недель после развития диабета и приводит к выраженной дегенерации ганглиозных клеток, функция которых значительно улучшается при экзогенном введении NGF и ухудшается антителами к NGF. Наблюдаемая нейропротекция, вызванная NGF на поврежденных ганглиозных клетках, не связана с изменениями в сетчатке VEGF, наблюдаемыми постоянно у диабетических крыс [68].

Аналогичные данные получены и другими авторами. Так, в экспериментах Lotosh et al. [63], проведенных на крысах, показано, что содержание глюкозы в сыворотке у них повышалось на следующий день после инъекции стрептозотоцина, а уровень аутоантител к инсулину и содержание антител к специфическим белкам нейронов — S100, GFAP, MBP и NGF — значительно увеличивались на 5-й день, указывая на развитие диабета. На основании полученных данных сделан вывод, что диабет со стрептозотоцином связан с повре-

ждением гематоэнцефалического барьера. Лечение глазными капельками NGF восстанавливает уровень TrkA в сетчатке и защищает ганглиозные клетки сетчатки от дегенерации, не влияя на содержание VEGF [63].

Park et al. (2016) [75] вызывали диабет у самцов крыс Sprague–Dawley с использованием стрептозотоцина. В дальнейшем животные были разделены на три группы: контроль (1), крысы, больные диабетом (2) и крысы, больные диабетом и получавшие NGF (3). NGF применялся три раза в день в течение 3 недель. У диабетических крыс увеличивалось образование реактивных видов кислорода, усиливался апоптоз клеток роговицы и повышалась в крови концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α . Под воздействием NGF в крови уменьшалось содержание реактивных форм кислорода, аннексин-PI-позитивных клеток и расщепленных каспазы-3, BAX, IL-1 β и TNF- α . В роговице диабетической крысы повышались апоптоз и воспаление, равно как и уровень расщепленных каспазы-3 и IL-1 β . NGF в значительной степени нивелировал эти сдвиги.

Не вызывает сомнений, что NGF защищает обонятельные клетки и аксоны от травм. Эксперименты, проведенные на крысах линии Wistar-Albino с экспериментально вызванным диабетом, показали, что введение интерназально на протяжении 5 дней по 6 мкг NGF приводило к регенерации обонятельного эпителия. По истечении 30 дней толщина обонятельного эпителия была значительно выше, хотя экспрессия каспазы-3 существенно не отличалась от контроля. Установлено, что интраназальное введение NGF привело к уменьшению летальности и интенсивности воспаления, связанных [109].

Hou et al. [45] задались целью изучить, какую роль играет сигнальный путь NGF/TrkA в патогенезе диабетической эректильной дисфункции (ЭД) у крысы линии Sprague–Dawley. С этой целью животные были разделены на 2 основные группы: здоровые (контроль) и модельную группу с сахарным диабетом и эректильной дисфункцией. Последняя группа была разделена на 3 подгруппы: подгруппу отрицательного контроля (NC), подгруппу TrkA и подгруппу TrkA + NGF. Более высокая частота эрекции, значения ICP и диастолическая функция, больше pNOS-положительных нервных волокон и снижение систолической функции гладкой мускулатуры кавернозного тела были обнаружены в группах TrkA и TrkA + NGF по сравнению с NC-группой. Кроме того, в группах TrkA и TrkA + NGF отмечалось наличие высокой экспрессии mPHK NGF и TrkA, а также выраженная экспрессия белков NGF, TrkA, c-raf, ERK12 и CREB1. Приведенные данные позволяют прийти к выводу, что подавление сиг-

нального пути NG/TrkA может способствовать развитию диабетической ЭД [45].

Известно, что диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) является одним из наиболее распространенных и трудно поддающихся лечению осложнений сахарного диабета. В опытах, проведенных Yan et al. [111], установлено, что NGF оказывает защитное действие на клетки ганглия RGC-5 сетчатки глаза, поврежденные пальмитиновой кислотой (PA) – метаболическим фактором, связанным с развитием диабета и его осложнениями. NGF значительно ослаблял действие реактивных форм кислорода (ROS) и малонового диальдегида (MDA) в клетках RGC-5. Между тем, защитное действие NGF полностью отменялось LY294002 (ингибитор PI3K), ингибитором Akt VIII и PD98059 (ингибитор ERK1/2). Анализ вестерн-блоттинга показал, что NGF индуцирует фосфорилирование Akt/FoxO1 и ERK1/2 и отменяет PA-вызванное снижение уровня этих белков. Следовательно, NGF защищает клетки RGC-5 от повреждения, вызванного PA, путем блокады перекисного окисления и ингибирования апоптоза через сигнальные пути PI3K/Akt и ERK1/2.

В то же время в эксперименте на крысах показано, что при ДПН динамические изменения экспрессии NGF в дорзальном роге и дорзальном ганглии участвуют в развитии гипералгезии и аллодинии. Использование mNGF значительно облегчает диабетическую нейропатию, увеличивая экспрессию NGF в дорзальном роге и дорзальном ганглии [39].

Установлено, что в патогенезе ДПН далеко не последнюю роль играет стрессорное воздействие на эндоплазматический ретикулум (ЭР). В то же время NGF предотвращает дегенерацию и демиелинизацию седалищного нерва у крыс с ДПН. Оказалось, что использование NGF значительно ингибирует индуцированный ЭР-стресс и впоследствии подавляет апоптоз, связанный с этим воздействием и таким образом способствует лечению ДПН. Кроме того, активизация NGF стимулирует восходящий сигнальный путь ЭР-стресса, а также сигнализации PI3K/Akt/GSK3 β и ERK1/2 [56].

Не подлежит сомнению, что NGF активирует мозговые нейроны, стимулирует факторы роста, включая нейротрофический фактор мозга (BDNF), и оказывает нейропротекцию в переднем мозге крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином (STZ-крысы). Между тем, P. Rosso et al. [84] установили, что NGF модулирует BDNF-путь PFC в префронтальной коре и нормализует сдвиги BDNF, индуцированные STZ, стимулируя таким образом механизм выживаемости диабетических крыс. Доказано, что NGF, влияя на нейроны

головного мозга, приводит к восстановлению повреждений головного мозга путем активации защитных путей и ремоделирования, инициированных BDNF. В частности, показано, что у STZ-крыс усиливался феномен депрессии, развивающийся на фоне плавательного стресса. Авторы считают, что вызванные NGF изменения сигналов BDNF могут способствовать снижению депрессивного фенотипа у крыс с диабетом.

Известно, что метаболический синдром соответствует клиническому состоянию, в котором белая жировая ткань характеризуется повышенной продукцией и секрецией воспалительных молекул, оказывающих локальное воздействие на физиологию жировой ткани и другие органы. В частности, показано, что у женщин с метаболическим синдромом окружность талии, индекс массы тела, уровень глюкозы, общее содержание холестерина и триглицеридов, лептина и NGF в крови было значительно увеличено, тогда как содержание адипонектина резко уменьшено [16].

У пациенток с избыточным весом и ожирением содержание в плазме NGF было в 1.4 раза выше, чем у женщин с нормальным весом. В то же время концентрация NGF в плазме была ниже в группе пациенток с болезненным ожирением по сравнению с людьми, имеющими избыточный вес без серьезных патологических изменений, но она оставалась повышенной по сравнению с женщинами нормальной весовой категории. Концентрация NGF в плазме коррелировала с индексом массы тела (ИМТ), процентным содержанием жира в организме и окружностью талии. NGF был положительно связан с воспалительными маркерами. Субъекты с диабетом 2 типа, наличием жира на животе или МС отличались более высоким уровнем NGF [20]. Представленные данные лишены раз свидетельствуют о способности жировой ткани синтезировать NGF, но не раскрывают роли NGF в патогенезе ожирения и МС.

Вместе с тем, Hristova, Aloe [44] обращают внимание на то, что патогенез МС довольно сложен. В его развитии должны принимать участие нейротрофины и мастоциты, ибо они обладают метаболитическим действием и принимают участие в метаболизме углеводов и липидов. На ранней стадии МС отмечается статистически значимое увеличение уровня NGF в плазме. В генерализованной стадии МС уровень нейротрофинов в плазме по сравнению со здоровыми людьми статистически уменьшался. По-видимому, дефицит нейротрофинов может сыграть значительную патогенную роль в развитии метаболических антропометрических и сосудистых проявлений в генерализованной стадии МС. Авторы выдвигают следующую гипотезу этиопатогенеза МС, основанную на нейроиммунноэндокринных взаимодействиях.

Специфическими патогенными путями развития МС являются: 1. повышение уровня провоспалительных цитокинов в тканях и плазме – IL-1, IL-6 и TNF α , сопровождающие воспалительные и/или эмоциональные расстройства; 2. увеличение концентрации NGF в плазме, вызванное высоким уровнем IL-1, IL-6 и TNF α ; 3. высокое содержание NGF в плазме усиливает активацию автономной нервной системы, в результате чего возникает вегетодистония (дисбаланс нейротрансмиттеров), сопровождаемая увеличением нейротрофины Y (NPY) + усиленное питание, ожирение и повышение уровня лептина в плазме. Все это в конечном итоге и ведет к развитию МС. Более того, указанные сдвиги в конечном итоге способны приводить к резистентности к инсулину и развитию сахарного диабета. Исходя из приведенных данных и учитывая, что в генерализованной стадии МС концентрация NGF и BDNF возрастает. Hristova [43] применила для лечения МС метформин и при этом наблюдала не только положительный эффект, но и снижение концентрации в крови нейротрофинов.

Таким образом, все представленные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии NGF на течение сахарного диабета. Более того, приведенные сведения позволяют предполагать, что в дальнейшем фактор роста нервов займет достойное место среди препаратов, применяемых для лечения СД. Что же касается метаболического синдрома, то роль NGF в его развитии остается пока еще далеко не ясной.

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

За последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что нейрогенез играет далеко не последнюю роль в течении онкологических заболеваний, в том числе развития метастазов. Более того, установлено, что нервная система модулирует сложную сеть медиаторов, связанных с прогрессированием опухоли. В частности, подавление иммунного ответа при раке связано с наличием нейротрансмиттеров, а опухолевая васкуляризация и плотность сосудов связаны с несколькими нейротрансмиттерами. Более того, раковые клетки реагируют на нейротрансмиттеры, увеличивающие их миграционную активность, а наличие нервных волокон в опухолях коррелирует с более слабым клиническим исходом заболевания [38]. Взаимодействие между нервной системой и опухолями представляется взаимным, так как раковые клетки также способны секретировать нейрогенные факторы [24], что стимулирует и управляет вращением новых нервных окончаний в опухоли.

В настоящее время установлено, что сами нервные клетки способны экспрессировать ней-

ротрофические факторы. Так, с использованием иммуногистохимии была обнаружена экспрессия NGF и BDNF на взрослых образцах астроцитомы, полученных из разных мест, а также различных патологических классов. Экспрессия NGF и BDNF была не только выявлена во всех исследуемых образцах, но и значительно превышала таковую в здоровой ткани головного мозга. Следует обратить внимание на то, что экспрессия NGF и BDNF постепенно снижалась от височной, теменной доли и мозжечка до лобной доли ($P < 0.05$). Следовательно, экспрессия NGF и BDNF в астроцитах увеличена, что связано с интенсивностью патологического процесса и расположением астроцитомы [60].

Существуют различные биологические последствия периневральной инвазии (ПИ), которые влияют на прогрессирование опухоли. Помимо использования нервных волокон в качестве физической поддержки миграции, периневральная среда обогащена для нервных факторов, которые составляют защитную нишу для раковых клеток. Это хорошо иллюстрируется тем фактом, что раковые клетки предстательной и поджелудочной желез являются более пролиферативными и имеют уменьшенный апоптоз, когда они расположены в непосредственной близости от нервного пространства [27]. В такой среде раковые клетки могут использовать преимущество факторов, выделяемых нервными волокнами, которые создают положительное микроокружение для выживания и пролиферации. Кроме того, в среде периферического нерва высвобождаются проинвазивные сигналы, влияющие на миграцию раковых клеток. Более того, образование новых аксонов может быть следствием ПИ, поскольку раковые клетки синтезируют и секретируют нейротрофические факторы, такие как NGF [31].

Одним из доказательств, подтверждающих идею о том, что раковые клетки могут поддерживать процесс неонейрогенеза, является тот факт, что опухоли могут выделять несколько нейронных факторов роста и молекул аксонов. Интересно отметить, что большинство факторов, которые индуцируют нейрогенез, такие как NGF, BDNF, FGF или IGF-II, обычно секретируются опухолями с плохим прогнозом, и эти факторы оказывают аутокринный или паракринный эффект в раковых клетках. Создание такого микроокружения раком и нервно-секретируемыми факторами будет способствовать прогрессированию заболевания путем потенцирования как роста раковых клеток, так и нейритов [66].

NGF был связан с прогрессированием рака в нескольких типах опухолей [52]. Он секретируется клетками рака молочной железы, но не нормальными грудными эпителиальными клетками

[29]. Лечение, направленное против NGF, уменьшает пролиферацию клеток рака молочной железы с одновременным увеличением апоптоза и ингибированием ангиогенеза опухоли, указывающим на то, что нацеливание NGF является потенциальным терапевтическим подходом к раку молочной железы [11]. Зрелые эпителиальные клетки простаты также секретируют NGF, который действует как важный аутокринный фактор роста и метастазов.

Дополнительно известно, что NGF и его предшественник proNGF могут аутокринным способом стимулировать рост и инвазию клеток рака молочной железы. Более того, NGF или proNGF обогащают раковыми стволовыми клетками несколько линий клеток рака молочной железы. Это обогащение, по-видимому, достигается за счет увеличения числа симметричных делений покоящихся пролиферирующих раковых стволовых клеток. Предварительная обработка клеток рака молочной железы MCF-7 фактором роста нервов способствовала эпителиальному мезенхимному переходу в опухолях иммунодефицитных мышей. Кроме того, p75NTR, общий рецептор для нейротрофинов и пронеуротрофинов, опосредует самообновление раковых стволовых клеток в новообразованиях груди, регулируя экспрессию факторов плюрипотентности. Следовательно, ось NGF/proNGF/p75NTR играет решающую роль в регулировании самообновления и пластичности CSC рака груди [99].

Установлено, что NGF индуцирует экспрессию гена оксигеназы-1 (HO1), и что NGF и HO1 участвуют в прогрессировании злокачественных опухолей человека. Отдельные эпизоды экспрессии NGF и HO1 и совместная экспрессия этих двух молекул были значимо связаны с более коротким выживанием больных карциномой желудка (КЖ). Экспрессия HO1 (общая выживаемость, $p < 0.001$; выживаемость без рецидива, $p = 0.002$) и совместная экспрессии NGF и HO1 (общая выживаемость, $p = 0.002$; безрецидивная выживаемость, $p = 0.003$) были независимыми плохими прогностическими показателями у пациентов с КЖ [86].

Доказано, что клетки Dclk1 + tuft и нервы являются основными источниками ацетилхолина (ACh) в слизистой оболочке желудка. Холинергическая стимуляция экспрессии NGF в эпителии желудка и его гиперэкспрессия NGF в желудочном эпителии приводила к стимуляции нервов желудочно-кишечного тракта и способствовала канцерогенезу. Аблиция клеток Dclk1 + или блокада сигналов NGF/Trk ингибировала эпителиальную пролиферацию и канцерогенез в ACh мускариновом рецепторе-3 (M3R)-зависимым образом, частично путем подавления функции уес-ассоциированного белка (YAP). Эта направлен-

ная фаза ACh–NGF активирует прогрессирующие рака желудка и намечает цель для лечения и профилактики опухолей [42].

Таким образом, все без исключения исследователи приходят к единодушному мнению, что фактор роста нервов способствует развитию канцерогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не подлежит сомнению, что наш мозг обладает нейропластичностью, ибо способен развиваться и восстанавливать утраченные функции до глубокой старости. В основе нейропластичности лежат как функциональные, так и структурные изменения ЦНС, возникающие под воздействием факторов как внешней, так и внутренней среды организма. Важнейшим процессом, обеспечивающим пластичность ЦНС, является нейрогенез, обеспечивающий образование и пролиферацию нервных клеток и проявляющийся в результате действия так называемых нейротрофических факторов, одним из которых является NGF, открытый Levi-Montalcini в 1951 г. С тех пор накопилось огромное число фактов, свидетельствующих о том, что NGF играет существенную роль в регуляции физиологических функций как в условиях нормы, так и патологии.

Сенсационным выглядело сообщение E. Emanuele et al. [33, 34], что в ранние периоды так называемой романтической любви в крови резко возрастает концентрация NGF. В результате проведенных исследований авторы пришли к выводу, что некоторые поведенческие и/или психологические процессы зависят от концентрации NGF в кровотоке.

Оказалось, что в содержании NGF существуют гендерные различия: у здоровых мужчин концентрация NGF на протяжении довольно значительного периода жизни остается более или менее стабильной, тогда как у женщин она зависит от фазы овариально-менструального цикла – в фолликулярную она падает, а в лютеиновую – возрастает. В то же время нормально протекающая беременность зависит от сбалансированной экспрессии NGF в плаценте и матке, благодаря чему обеспечиваются адекватные взаимоотношения мать–плацента–плод [70]. Изменение уровня и экспрессия NGF и BDNF в процессе беременности могут приводить к аномальному росту плода и развитию мозга [29].

Многочисленными исследованиями установлено, что NGF, воздействуя на гиппокамп, значительно облегчает процессы обучения, улучшает кратковременную и долговременную память. Непосредственное или интерназальное введение NGF в ЦНС животным с травмами головного мозга, инсультами, а также с нейродегенератив-

ными изменениями, напоминающими болезнь Альцгеймера, приводило к улучшению клинической картины, сопровождаемой усилением когнитивных функций.

Согласно данным литературы, NGF способствует развитию романтических отношений, регулирует течение овариально-менструального цикла, улучшает течение когнитивных функций у людей пожилого и старческого возраста, улучшает течение заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета, препятствуя развитию их осложнений. В то же время увеличение концентрации NGFR при онкологических заболеваниях может способствовать злокачественному росту и развитию метастазов.

Второе десятилетие XXI века охарактеризовалось сенсационными открытиями в области геронтологии. В частности, было установлено, что существуют так называемые “белки молодости и старости”. К “белкам молодости” относят дифференцировочный фактор роста 11 – GDF11 [6, 48, 62, 101], регулятор длины теломер, мышечный гормон ирисин [5, 6, 17], так называемые “эндокринные” факторы роста фибробластов – FGF19, 21, 23 [5, 6, 50, 113]. К “белкам старости” в первую очередь следует отнести хемокин CCL11 [47, 101, 108], дифференцировочный фактор роста 15 – GDF15 [5, 6, 106, 107], адгезивную молекулу JAM-A/1 и др. Однако, как показывают многочисленные исследования [5, 6, 22, 102], в природе не может быть “чистых” белков “молодости” или “старости”. Можно лишь говорить о том, что одни из перечисленных нами соединений (GDF11, ирисин и др.) способны продлевать и улучшать качество жизни пожилых людей и животных, другие (CCL11, GDF15 и др.) при достижении высоких концентраций обладают прямо противоположными свойствами. Однако природа в живом организме не создала ничего лишнего: и те и другие крайне необходимы для нормальной жизнедеятельности организма, ибо участвуют в осуществлении чрезвычайно важных физиологических функций. Сказанное в равной степени относится и к NGF. С одной стороны, он ведет себя как “белок молодости”, сопутствуя развитию романтических отношений, регулируя течение овариально-менструального цикла и беременности, а также усиливая когнитивные функции и течение регенеративных процессов в ЦНС, а с другой – как “белок старости”, ибо способствует возникновению некоторых так называемых болезней (в том числе онкологических) пожилого возраста.

Вместе с тем, хочется надеяться, что NGF сможет найти широкое клиническое применение при травмах головного мозга, ишемических и геморрагических инсультах, а также заболеваниях нервной системы, сопровождаемых нарушением когнитив-

ных способностей, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, старческая деменция и др.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуляева Н.В. Факторы роста нервов. ист. <https://postnauka.ru/video/86592>
2. Исаев Н.К., Викторов И.В. Влияние фактора роста нервов на холинергические нейроны в диссоциированных культурах прозрачной перегородки (Septum Pellucidum) // Бюлл. эксперим. биол. мед. 1991. Вып. 111. С. 305–306
3. Исаев Н.К., Маркова Е.Г., Стельмашук Е.В., Викторов И.В. Влияние фактора роста нервов на избирательное увеличение размеров клеточных тел у септальных холинергических нейронов мозга крыс в условиях культивирования // Бюлл. эксперим. биол. мед. 1994. Вып. 117. С. 102–104.
4. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Генрихс Е.Е. Роль фактора роста нервов в пластических перестройках холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга // Биохимия. 2017. Том 82. Вып. 3. С. 429–440.
5. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В., Морарь Н.В. Изменение концентрации ирисина в крови больных гипертонической болезнью после физической нагрузки // Кардиология. 2017. Вып. 57 (4). С. 77–78.
6. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Давыдов С.О., Степанов А.В. Белки молодости и старости. Белки – маркеры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни // Palmarium, academic publishing. 2017. P. 285.
7. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. и др. Факторы роста фибробластов fgf19, fgf21, fgf23 как эндокринные регуляторы физиологических функций и геропротекторы. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи соврем. биол. 2017. Т. 137. № 1. С. 84–99.
8. Ушаков А.В., Иванченко В.С., Гордиенко А.И. и др. Невроростовой фактор у больных артериальной гипертензией: нейروпсихические, гемодинамические, метаболические взаимосвязи // Кардиология 2018. № 2. С. 10–16.
9. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А., Линькова Н.С., Салль Т.С., Чалисова Н.И. Ирисин, бета-трофин, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи физиологических наук. 2018. Т. 49. № 1. С. 72–86.
10. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Геропротекторные свойства белка GDF11 // Успехи современной биологии. 2015. Т. 135. № 4. С. 170–179.
11. Adriaenssens E., Vanhecke E., Saule P., Mouguel A., Page A., Romon R., Nurcombe V., Le X., Bourhis R., Hondermarck H. Nerve growth factor is a potential therapeutic target in breast cancer // Cancer Res. 2008. V. 68. P. 346–351
12. Ahluwalia A., Jones M.K., Hoa N., Zhu E., Brzozowski T., Tarnawski A.S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992182> // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2018. May 17. 6 (2). P. 199–213. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.05.003>
13. Ahluwalia A., Jones M.K., Hoa N., Zhu E., Brzozowski T., Tarnawski A.S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992182> // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. May 17. 6(2). P. 199–213. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.05.003>
14. Aloe L., Rocco M.L., Bianchi P., Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use // Journal of Translational Medicine. 2012. V. 10. P. 239. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-239>
15. Angelucci L. The hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis: Epigenetic determinants changes with aging, involvement of NGF // Neurochem. Int. 1994. V. 25. P. 53–59.
16. Atanassova P., Hrishev P., Orbetzova M., Nikolov P., Nikolova J., Georgieva E. Expression of leptin, NGF and adiponectin in metabolic syndrome // Folia Biol (Krakow). 2014. V. 62. № 4. P. 301–6.
17. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P. et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis // Nature. 2012. V. 48. № 7382. P. 463–8.
18. Branchi I., Francia N., Alleva E. Epigenetic control of neurobehavioural plasticity: The role of neurotrophins // Behav. Pharmacol. 2004. V. 15. P. 353–362.
19. Budni J., Bellettini-Santos T., Mina F., Garcez M.L., Zugno A.I. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease // Aging Dis. 2015. V. 6. № 5. P. 331–41. <https://doi.org/10.14336/AD.2015.0825>
20. Bulló M., Peeraully M., Trayhurn P., Folch J., Salas-Salvadó J. // Eur. J Endocrinol. 2007. V. 157. № 3. P. 303–10
21. Caporali A., Sala-Newby G., Meloni M., Graiani G., Pani E., Cristofaro B., Newby A.C., Madeddu P., Emanueli C. Identification of the pro-survival activity of nerve growth factor on cardiac myocytes // Cell Death Differ. 2008. V. 15. P. 299–311.
22. Castellano J.M., Kirby E.D., Wyss-Coray T. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain // JAMA Neurol. 2015. V. 72. P. 1191–4.
23. Chatterjee N., Sanphui P., Kemeny S., Greene L.A., Biswas S.C. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28028440> // Cell Death Discov. 2016. Dec. V. 12. № 2. P. 16083. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2016.83>
24. Chedotal A., Kerjan G., Moreau-Fauvarque C. The brain within the tumor: new roles for axon guidance molecules in cancers // Cell Death Differ. 2005. V. 12. P. 1044–1056.
25. Cohen S. Purification of a nerve-growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neurocytotoxic antiserum // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1960. V. 46. № P. 302–11.
26. Govoni S., Pascale A., Amadio M., Calvillo L., D'Elia E., Cereda C., Fantucci P., Ceroni M., Vanoli E. NGF and heart: Is there a role in heart disease? // Pharmacol Res. 2011. V. 63. № 4. P. 266–77.
27. Dai H., Li R., Wheeler T., Ozen M., Ittmann M., Anderson M., Wang Y., Rowley D., Younes M., Ayala G.E. Enhanced survival in perineural invasion of pancreatic cancer: an in vitro approach Hum // Pathol. 2007. V. 38. P. 299–307.
28. De Rosa R., Garcia A.A., Braschi C., Capsoni S., Maffei L., Berardi N., Cattaneo A. Intranasal administration of

- nerve growth factor (NGF) rescues recognition memory deficits in AD11 anti-NGF transgenic mice // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. V. 102. P. 3811–3816.
29. *Dhobale M.* Neurotrophins: Role in adverse pregnancy outcome // *J. Dev. Neurosci*. 2014. V. 37. P. 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.06.005>
 30. *De Rosa R., Garcia A.A., Braschi C., Capsoni S., Maffei L., Berardi N., Cattaneo A.* Intranasal administration of nerve growth factor (NGF) rescues recognition memory deficits in AD11 anti-NGF transgenic mice // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. Mar 8. V. 102. № 10. P. 3811–6.
 31. *Dolle L., Yazidi-Belkoura I. El, Adriaenssens E., Nurcombe V., Hondermarck H.* Nerve growth factor overexpression and autocrine loop in breast cancer cells // *Oncogene*. 2003. V. 22. P. 5592–5601.
 32. *D'souza V., Kilari A., Pisal H., Patil V., Mehendale S., Wagh G., Gupte S., Joshi S.* Maternal nerve growth factor levels during pregnancy in women with preeclampsia: A longitudinal study // *Int. J. Dev. Neurosci*. 2015. V. 47. P. 340–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.08.003>
 33. *Emanuele E.* NGF and romantic love // *Arch Ital Biol*. 2011. V. 149. № 2. P. 265–8. <https://doi.org/10.4449/aib.v149i2.1367>
 34. *Emanuele E., Politi P., Bianchi M., Minoretti P., Bertona M., Geroldi D.* Raised plasma nerve growth factor levels associated with early-stage romantic love // *Psychoneuroendocrinology*. 2006. V. 31. № 3. P. 288–94.
 35. *Ferreira D., Westman E., Eyjolfssdottir H., Almqvist P., Lind G., Linderöth B., Seiger A., Blennow K., Karami A., Darreh-Shori T., Wiberg M., Simmons A., Wahlund L.O., Wahlberg L., Eriksdotter M.* Brain changes in Alzheimer's disease patients with implanted encapsulated cells releasing nerve growth factor // *J. Alzheimer's Dis*. 2015. V. 43. P. 1059–1072.
 36. *Frank P., Barrientos G., Tirado-González I., Cohen M., Moschansky P., Peters E.M., Klapp B.F., Rose M., Tometten M., Blois S.M.* Balanced levels of nerve growth factor are required for normal pregnancy progression // *Reproduction*. 2014. V. 148. № 2. P. 179–89. <https://doi.org/10.1530/REP-14-0112>
 37. *Freund-Michel V., Cardoso Dos Santos M., Guignabert C., Montani D., Phan C., Coste F., Tu L., Dubois M., Girerd B., Courtois A., Humbert M., Savineau J.P., Marthan R., Muller B.* Role of Nerve Growth Factor in Development and Persistence of Experimental Pulmonary Hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015. V. 192. № 3. P. 342–55.
 38. *Grabowski P., Schindler I., Anagnostopoulos I., Foss H.D., Riecken E.O., Mansmann U., Stein H., Berger G., Buhr H.J., Scherubl H.* Neuroendocrine differentiation is a relevant prognostic factor in stage III–IV colorectal cancer // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2001. V. 13. P. 405–411.
 39. *Gao Z., Feng Y., Ju H.* The Different Dynamic Changes of Nerve Growth Factor in the Dorsal Horn and Dorsal Root Ganglion Leads to Hyperalgesia and Allodynia in Diabetic Neuropathic Pain // *Pain Physician*. 2017. V. 20. № 4. P. 551–561.
 40. *Guo Z., Yue W.* Alteration of nerve growth factor in dorsal root ganglia at early time of acute myocardial infarction and the role of spinal nerve afferents // *Neurosci Lett*. 2014. V. 3. № 564. P. 1–5.
 41. *Hassankhani A., Steinhilper M.E., Soonpaa M., Katz E., Taylor D.A., Andrade-Rozental A., Factor S.M., Steinberg J.J., Field L.J., Federoff H.J.* Overexpression of NGF within the heart of transgenic mice causes hyperinnervation, cardiac enlargement, and hyperplasia of ectopic cells // *Dev. Biol*. 1995. V. 169. P. 309–321.
 42. *Hayakawa Y., Sakitani K., Konishi M.* Nerve Growth Factor Promotes Gastric Tumorigenesis through Aberrant Cholinergic Signaling // *Cancer Cell*. 2017. V. 31. № 1. P. 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.11.005>
 43. *Hristova M.G.* Metabolic syndrome and neurotrophins: effects of metformin and non-steroidal anti-inflammatory drug treatment // *Eurasian J. Med*. 2011. V. 43. № 3. P. 141–5. <https://doi.org/10.5152/eajm.2011.32>
 44. *Hristova M., Aloe L.* Metabolic syndrome–neurotrophic hypothesis // *Med Hypotheses*. 2006. V. 66. № 3. P. 545–9.
 45. *Hou Y., Jia L., Zhang Y., Ji W., Li H.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29285284> // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 62. P. 105692–105702.
 46. *Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Tarnovskaya S.I., Lin'kova N.S.* Short Peptides and Telomere Length Regulator Hormone Irisin // *Bull Exp Biol Med*. 2016. V. 160. № 3. P. 347–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3167-y>
 47. *Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S.* Peptides and CCL11 and HMGB1 as Molecular Markers of Aging: Literature Review and Own Data // *Advances in Gerontology*. 2015. V. 5. № 3. P. 133–140.
 48. *Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S.* GDF11 Protein as a Geroprotector // *Biology Bulletin Reviews*. 2016. V. 6. № 2. P. 141–148.
 49. *Kendrick K.M.* The neurobiology of social bonds // *J. Neuroendocrinol*. 2004. V. 16. P. 1007–1008.
 50. *Kim Y.C., Byun S., Zhang Y., Seok S., Kemper B., Ma J., Kemper J.K.* Liver ChIP-seq analysis in FGF19-treated mice reveals SHP as a global transcriptional partner of SREBP-2 // *Genome Biol*. 2015. 4. V. 16. P. 268. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0835-6>
 51. *Kimura K., Kanazawa H., Ieda M., Kawaguchi-Manabe H., Miyake Y., Yagi T., Arai T., Sano M., Fukuda K.* Norepinephrine-induced nerve growth factor depletion causes cardiac sympathetic denervation in severe heart failure // *Auton. Neurosci*. 2010. V. 156. P. 27–35.
 52. *Kruttgen A., Schneider I., Weis J.* The dark side of the NGF family: neurotrophins in neoplasias // *Brain Pathol*. 2006. V. 16. P. 304–310.
 53. *Kuban K.C.K., Heeren T., O'Shea T.M., Joseph R.M., Fichorova R.N., Douglass L., Jara H., Frazier J.A., Hirtz D., Taylor H.G., Rollins J.V., Paneth N.* ELGAN Study Investigators. Among Children Born Extremely Preterm a Higher Level of Circulating Neurotrophins Is Associated with Lower Risk of Cognitive Impairment at School // *Age. J. Pediatr*. 2018. V. 201. P. 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.021>
 54. *Levi-Montalcini R., Hamburger V.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14824426> // *J. Exp. Zool*. 1951. Mar. V. 116. № 2. P. 321–61.
 55. *Levi-Montalcini R., Skaper S.D., Dal Toso R., Petrelli L., Leon A.* Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokin // *Trends Neurosci*. 1996. V. 19. P. 514–520.

56. *Li R., Wu Y., Zou S., Wang X., Li Y., Xu K., Gong F., Liu Y., Wang J., Liao Y., Li X., Xiao J.* NGF Attenuates High Glucose-Induced ER Stress, Preventing Schwann Cell Apoptosis by Activating the PI3K/Akt/GSK3 β and ERK1/2 Pathways // *Neurochem. Res.* 2017. V. 42. № 11. P. 3005–3018.
57. *Liang C.C., Lin Y.H., Chen T.C., Chang S.D.* How antepartum and postpartum acute urinary retention affects the function and structure of the rat bladder // *Int. Urogynecol. J.* 2014. V. 25. № 8. P. 1105–13. <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2320-7>
58. *Lim S., Moon M., Oh H., Kim H.G., Kim S.Y., Oh M.S.* Ginger improves cognitive function via NGF-induced ERK/CREB activation in the hippocampus of the mouse // *J. Nutr. Biochem.* 2014. 25. V. 10. P. 1058–65.
59. *Lin Y., Wan J.Q., Gao G.Y., Pan Y.H., Ding S.H., Fan Y.L., Wang Y., Jiang J.Y.* Direct hippocampal injection of pseudo lentivirus-delivered nerve growth factor gene rescues the damaged cognitive function after traumatic brain injury in the rat // *Biomaterials.* 2015. V. 69. P. 148–57.
60. *Liu T.T., Wang H., Wang F.J., Xi Y.F., Chen L.H.* Expression of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in astrocytomas // *Oncol. Lett.* 2018. V. 1. P. 533–537. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7333>
61. *Liu Y., Zhang S., Sun C., Wu J.* Effects of Exogenous Nerve Growth Factor on Late Reperfusion after Myocardial Infarction // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2015. V. 32. № 6. P. 1294–301.
62. *Loffredo F.S., Steinhilber M.L., Jay S.M. et al.* Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy // *Cell.* 2013. V. 153. № 4. P. 828–839.
63. *Lotosh N.G., Savel'eva E.K., Selishcheva A.A., Savel'ev S.V.* Autoantibodies to neuron-specific proteins S100, GFAP, MBP and NGF in the serum of rats with streptozotocin-induced diabetes // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013. V. 155. № 1. P. 48–51.
64. *Lulita M.F., Cuello A.C.* Nerve growth factor metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and Down syndrome // *Trends Pharmacol. Sci.* 2014. V. 35. P. 338–348.
65. *Luo D., Zhao J., Cheng Y., Lee S.M., Rong J.* Propargyl Caffeamide (PACA) Ameliorates Dopaminergic Neuronal Loss and Motor Dysfunctions in MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease and in MPP+-Induced Neurons via Promoting the Conversion of proNGF to NGF. *Mol. Neurobiol.* 2018. V. 55. № 3. P. 2258–2267. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0486-6>
66. *Mancino M., Ametller E., Gascón P., Almendro V.* The neuronal influence on tumor progression // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. V. 1816. № 2. P. 105–18.
67. *Martocchia A., Sigala S., Proietti A., D'Urso R., Spano P.F., Missale C., Falaschi P.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507432> // *Neuropeptides.* 2002. V. 36. № 6. P. 391–5.
68. *Mantelli F., Lambiase A., Colafrancesco V., Rocco M.L., Macchi I., Aloe L.* NGF and VEGF effects on retinal ganglion cell fate: new evidence from an animal model of diabetes // *Eur. J. Ophthalmol.* 2014. V. 24. № 2. P. 247–53.
69. *Meloni M., Caporali A., Graiani G., Lagrasta C., Katare R. et al.* Nerve growth factor promotes cardiac repair following myocardial infarction // *Circ. Res.* 2010. V. 106. P. 1275–1284.
70. *Mónica Brauer M., Smith P.G.* Estrogen and female reproductive tract innervation: Cellular and molecular mechanisms of autonomic neuroplasticity // *Auton. Neurosci.* 2015. V. 187. P. 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.11.009>
71. *Monteleone F., Nicoletti C.G., Stampanoni Bassi M., Iezzi E., Buttari F., Furlan R., Finardi A., Marfia G.A., Centonze D., Mori F.* Nerve growth factor is elevated in the CSF of patients with multiple sclerosis and central neuropathic pain // *J. Neuroimmunol.* 2018. Jan 15. V. 314. P. 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.11.012>
72. *Nico B., Mangieri D., Benagiano V., Crivellato E., Ribatti D.* Nerve growth factor as an angiogenic factor // *Microvascular Research.* 2008. V. 75. P. 135–141.
73. *Notaras M., van den Buuse M.* Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) // *Novel Insights into Regulation and Genetic Variation. Neuroscientist.* 2018. Nov. V. 2: 1073858418810142
74. *Ohno Y., Kinboshi M., Shimizu S.* Inwardly Rectifying Potassium Channel Kir4.1 as a Novel Modulator of BDNF Expression in Astrocytes // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 24. V. 19. № 11. pii: E3313. <https://doi.org/10.3390/ijms19113313>
75. *Park J.H., Kang S.S., Kim J.Y., Tehah H.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978558> // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016. V. 57. № 15. 6767–6775. <https://doi.org/10.1167/jovs.16-19747>
76. *Peng B., Zhan H., Alotaibi F., Alkusaier G.M., Bedaiwy M.A., Yong P.J.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28673205> // *Reprod. Sci.* 2018. V. 25. № 4. P. 540–549. <https://doi.org/10.1177/1933719117716778>
77. *Philips M.F., Mattiasson G., Wieloch T., Björklund A., Johansson B.B., Tomasevic G., Martínez-Serrano A., Lenzlinger P.M., Sinson G., Grady M.S., McIntosh T.K.* Neuroprotective and behavioral efficacy of nerve growth factor-transfected hippocampal progenitor cell transplants after experimental traumatic brain injury // *J. Neurosurg.* 2001. V. 94. № 5. P. 765–74.
78. *Pimenta A.C., Dourado D.F., Martins J.M., Melo A., Dias Soeiro Cordeiro M.N., Almeida R.D., Morra G., Moreira I.S.* Dynamic structure of NGF and proNGF complexed with p75NTR: pro-peptide effect // *J. Chem. Inf. Model.* 2014. 28. V. 54. № 7. P. 2051–67.
79. *Priyanka H.P., Sharma U., Gopinath S., Sharma V., Hima L., Thyaga Rajan S.* Menstrual cycle and reproductive aging alters immune reactivity, NGF expression, antioxidant enzyme activities, and intracellular signaling pathways in the peripheral blood mononuclear cells of healthy women // *Brain Behav. Immun.* 2013. V. 32. P. 131–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.03.008>
80. *Rana K.S., Arif M., Hill E.J., Brown J.E.* Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults // *Age (Dordr).* 2014. V. 36. № 2. P. 995–1001.
81. *Ren L., Medan M.S., Weng Q., Jin W., Li C., Watanabe G., Taya K.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738622> // *J. Reprod. Dev.* 2005. V. 51. № 3. P. 399–404.

82. Rocco M.L., Balzamino B.O., Esposito G., Petrella C., Aloe L., Micera A. NGF/anti-VEGF combined exposure protects RCS retinal cells and photoreceptors that underwent a local worsening of inflammation // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017. V. 255. № 3. P. 567–574.
<https://doi.org/10.1007/s00417-016-3567-8>
83. Rodrigues-Amorim D., Rivera-Baltanás T., Bessa J., Sousa N., Vallejo-Curto M.C., Rodríguez-Jamardo C., de Las Heras M.E., Díaz R., Agís-Balboa R.C., Olivares J.M., Spuch C. The neurobiological hypothesis of neurotrophins in the pathophysiology of schizophrenia: A meta-analysis // J. Psychiatr Res. 2018. V. 106. P. 43–53.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.007>
84. Rosso P., De Nicolò S., Carito V., Fiore M., Iannitelli A., Moreno S., Tirassa P. Ocular Nerve Growth Factor Administration Modulates Brain-derived Neurotrophic Factor Signaling in Prefrontal Cortex of Healthy and Diabetic Rats // CNS Neurosci. Ther. 2017. V. 3. P. 198–208.
<https://doi.org/10.1111/cns.12661>
85. Salles F.H., Soares P.S., Wiener C.D., Mondin T.C., da Silva P.M., Jansen K., de Mattos Souza L.D., da Silva R.A., Oses J.P. Mental disorders, functional impairment, and nerve growth factor // Psychol. Res. Behav. Manag. 2016. V. 10. P. 9–15.
<https://doi.org/10.2147/PRBM.S104814>
86. Sang Jae Noh, Kyoung Min Kim, Kyu Yun Jang. Individual and co-expression patterns of nerve growth factor and heme oxygenase-1 predict shorter survival of gastric carcinoma patients // Diagn. Pathol. 2017. V. 12. P. 48.
<https://doi.org/10.1186/s13000-017-0644-1>
87. Saygili E., Kluttig R., Rana O.R., Saygili E., Gemein C., Zink M.D., Rackauskas G., Weis J., Schwinger R.H., Marx N., Schauerte P. Age-related regional differences in cardiac nerve growth factor expression // Age (Dordr). 2012. V. 34. № 3. P. 659–67.
88. Scaccianoce S., Cigliana G., Nicolai R., Muscolo L.A., Porcu A., Navarra D., Perez-Polo J.R., Angelucci L. Hypothalamic involvement in the activation of the pituitary-adrenocortical axis by nerve growth factor // Neuroendocrinology. 1993. V. 58. P. 202–209.
89. Schulte-Herbrüggen O., Litzke J., Hornyk K., Zingler C., Höppner J., Virchow J.C., Hellweg R., Lommatzsch M. Maternal nerve growth factor serum levels in the perinatal period // J. Reprod. Immunol. 2007. V. 74. № 1–2. P. 170–3.
90. Scott J., Selby M., Urdea M., Quiroga M., Bell G.I., Rutter W.J. Isolation and nucleotide sequence of a cDNA encoding the precursor of mouse nerve growth factor // Nature. 1983. V. 302 (5908). P. 538–40.
91. Silva M., Ulloa-Leal C., Norambuena C., Fernández A., Adams G., Ratto M.H. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950997> // Anim Reprod Sci. 2014. V. 148. № 3–4. P. 221–7.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.05.012>
92. Snider W.D. Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us // Cell. 1994. V. 77. P. 627–638.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90048-5)
93. Stepanichev M., Onufriev M., Aniol V., Freiman S., Brandstaetter H., Winter S., Lazareva N., Guekht A., Gulyaeva N. Effects of cerebrolysin on nerve growth factor system in the aging rat brain // Restor. Neurol. Neurosci. 2017. V. 35. № 6. P. 571–581.
<https://doi.org/10.3233/RNN-170724>
94. Stoppello L.A., Mapp P.I., Wilson D., Hill R., Scammell B.E., Walsh D.A. Structural associations of symptomatic knee osteoarthritis // Arthritis Rheumatol. 2014. V. 66. № 11. P. 3018–3027.
95. Su Y.W., Zhou X.F., Foster B.K., Grills B.L., Xu J., Xian C.J. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28370021> // J. Cell Physiol. 2018. V. 233. № 3. P. 2133–2145.
<https://doi.org/10.1002/jcp.25936>
96. Sun Q., Tang D.D., Yin E.G., Wei L.L., Chen P., Deng S.P., Tu L.L. Diagnostic Significance of Serum Levels of Nerve Growth Factor and Brain Derived Neurotrophic Factor in Diabetic Peripheral Neuropathy // Med. Sci. Monit. 2018. V. 24. P. 5943–5950.
97. Tarnawski A.S., Ahluwalia A., Jones M.K., Brzozowski T. Expression of nerve growth factor in rat stomach. Implications for interactions between endothelial, neural and epithelial cells // J. Physiol. Pharmacol. 2016. V. 67. № 6. P. 879–883.
98. Tessarollo L. Pleiotropic functions of neurotrophins in development // Cytokine & Growth Factor Reviews. 1998. V. 9. P. 125–137.
[https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(98\)00003-3](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(98)00003-3)
99. Tomellini E., Touil Y., Lagadec C. Nerve Growth Factor and proNGF Simultaneously Promote Symmetric Self-Renewal, Quiescence, and Epithelial to Mesenchymal Transition to Enlarge the Breast Cancer Stem Cell Compartment // First published. 2014. October 06.
100. Varol F.G., Duchemin A.M., Neff N.H., Hadjiconstantinou M. Nerve growth factor (NGF) and NGF mRNA change in rat uterus during pregnancy // Neurosci Lett. 2000. V. 294. № 1. P. 58–62.
101. Villeda S.A., Plambeck K.E., Middeldorp J. et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice // Nature Medicine. 2014. V. 20. № 6. P. 659–63.
102. Wang F., Chang G., Geng X. NGF and TERT co-transfected BMSCs improve the restoration of cognitive impairment in vascular dementia rats // PLoS One. 2014. V. 9. № 6. e98774.
103. Wang Y., Zhang H., Wang Z., Liu H., Tian X., Yu J., Chen C. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29423079> // Oncotarget. 2017. V. 9. № 3. P. 3741–3751.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.23345>. eCollection 2018 Jan 9.
104. Wei L., Ren Q., Zhang Y., Wang J. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538801> // Acta Cir. Bras. 2017. V. 32. № 4. P. 270–279.
105. Wiesmann C., De Vos A.M. Nerve growth factor: structure and function // Cell Mol. Life Sci. 2001. V. 58. P. 748–759.
106. Wiklund F.E., Bennet A.M., Magnusson P.K. et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality // Aging Cell. 2010. V. 9. № 6. P. 1057–1064.
107. Wollert K.C., Kempf T., Peter T. et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome // Circulation. 2007. V. 115. P. 962–971.
108. Wyss-Coray T. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis // Nature. 2016. V. 536. P. 180–186.

109. Yalim S., Dağlıoğlu K., Coskun G., Polat S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29693500> // *Ultrastruct Pathol.* 2018. V. 42. № 3. P. 246–254.
110. Yamashita S., Sato M., Matsumoto T., Kadooka K., Hasegawa T., Fujimura T., Katakura Y. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29224504> // *Biosci Biotechnol Biochem.* 2018. V. 82. № 4. P. 683–688. <https://doi.org/10.1080/09168451.2>
111. Zeng Z.W., Wen Q. Nerve growth factor protects against palmitic acid-induced injury in retinal ganglion cells // *Neural Regen Res.* 2016. V. 11. № 11. P. 1851–1856. <https://doi.org/10.1080/09168451.2>
112. Yan P.S., Tang S., Zhang H.F., Guo Y.Y., Zeng Z.W., Wen Q. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28123432> // *Neural Regen. Res.* 2016. V. 11. № 11. P. 1851–1856. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.194758>
113. Zhang J., Li H.T., Fang Q.C., Jia W.P. Role of fibroblast growth factor 19 in maintaining nutrient homeostasis and disease. // *Biomed. Environ. Sci.* 2014. V. 27. № 5. P. 319–24.
114. Zhang Q., Li Y., Liang T., Lu X., Liu X., Zhang C., Jiang X., Martin R.C., Cheng M., Cai L. Loss of FGF21 in diabetic mouse during hepatocellular carcinogenetic transformation // *Am. J. Cancer Res.* 2015. V. 5. № 5. P. 1762–74.

Nerves Growth Factor (NGF) and Its Role in Normal and Pathology Conditions

B. I. Kuznik^{a, b, #}, S. O. Davydov^{a, b}, and I. V. Landa^a

¹*Chita State Medical Academy, 672000 Chita, Russia*

²*Innovation Clinic Academy of Health, 672038 Chita, Russia*

[#]*e-mail: bi_kuznik@mail.ru*

Received March 5, 2019; revised April 13, 2019; accepted June 8, 2019

Nerve growth factor (NGF) plays a key role in the implementation of neuroplasticity, the formation of behavioral reactions, reparative processes, as well as in the regulation of many physiological functions. However, lately it has been established that NGF plays a significant role in the development of romantic relationships. So, when in love, his concentration increases dramatically, but as the ardor of the relationship cools down, it returns to normal. NGF has been shown to be involved in the regulation of the ovarian-menstrual cycle, physiology and pathology of pregnancy. The importance of NGF in the implementation of cognitive functions is extremely high. Its concentration decreases significantly with age and in Alzheimer's (DA) and Parkinson's diseases. At the same time, in animal experiments and in human observations, NGF exposure to the CNS, especially in the hippocampus area, leads to an improvement in cognitive functions in Alzheimer's disease, dementia, and brain injuries. The content of NGF immediately after the onset of myocardial infarction (MI), as well as with hypertonic disease increases, which can be regarded as a defensive response aimed at saving cardiomyocytes and endothelial cells. In the later periods after the development of myocardial infarction, as in its repeated episodes, the concentration of NGF decreases. In diabetes and its complications (diabetic retinopathy, diabetic peripheral neuropathy) NGF exerts a protective effect, saving the damaged cells from degeneration. The level of NGF increases with metabolic syndrome, which is regarded by many authors as the ability of adipose tissue to synthesize NGF. The content of NGF increases with many oncological diseases. Moreover, the cancer cells themselves are able to secrete NGF and thereby contribute to the development of carcinogenesis.

Keywords: Nerve growth factor (NGF), romance, menstrual cycle, pregnancy, cognitive functions, diseases of the cardiovascular system, oncology, diabetes, metabolic syndrome