

РОЛЬ BDNF В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

¹Левчук Л.А., ¹Вялова Н.М., ¹Михалицкая Е.В., ²Семкина А.А., ¹Иванова С.А.

¹Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, e-mail: rla2003@list.ru;

² ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет, Томск

В обзоре представлены современные теории участия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в развитии неврологических и психических заболеваний (таких как депрессивное расстройство, алкоголизм, рассеянный склероз и инсульт). Мозг как высокоорганизованная структура согласовывает реакции адаптации на раздражающие факторы за счет таких базовых адаптивных функций, как нейропластичность, нейропротекция и нейрогенез. При инсульте и психических заболеваниях наблюдается увеличение нейрогенеза, а при нейродегенеративных заболеваниях – замедление этого процесса. Вероятно, при инсульте и психических расстройствах стимуляция образования новых клеток обеспечивает компенсаторную (восстановительную) функцию мозга, в то время как подавление нейрогенеза при нейродегенеративных заболеваниях характеризует молекулярные девиации, характерные для этих заболеваний. Патологии в системе мозгового нейротрофического фактора могут обусловить аномалии развития головного мозга, понижение нейрональной пластичности и снижение адаптивных реакций на стрессирующие ситуации. Сывороточный уровень BDNF, положительно коррелируя с уровнем BDNF в центральной нервной системе, может рассматриваться как биомаркер заболеваний, показателем ответа и прогноза эффективности терапии. Понимание роли BDNF в формировании неврологических и психических расстройств может обеспечить создание нового класса лекарственных средств.

Ключевые слова: BDNF, депрессивное расстройство, алкоголизм, рассеянный склероз, инсульт

THE ROLE OF BDNF IN THE PATHOGENESIS OF NEUROLOGICAL AND MENTAL DISORDERS

¹Levchuk L.A., ¹Vyalova N.M., ¹Mikhalitskaya E.V., ²Semkina A.A., ¹Ivanova S.A.

¹Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, e-mail: rla2003@list.ru;

² The Siberian State Medical University, Tomsk

Modern theories of the involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the development of neurological and mental disorders (depressive disorder, alcoholism, multiple sclerosis and stroke) are presented in this review. Neuroplasticity, neuroprotection and neurogenesis are the basic adaptive functions of the brain and cause the development of neuro-structural and psychiatric disorders. Stroke and mental disorder are characterized by stimulation of neurogenesis, neurodegenerative diseases are characterized by the suppression of this process. Probably, stimulation of the formation of new cells in stroke and mental disorders provides compensatory (restorative) brain function, suppression of neurogenesis in neurodegenerative diseases characterizes the molecular deviations of these diseases. Pathological changes in the neurotrophic factor system can not only lead to neural regeneration defects and structural abnormalities in the brain, but can also reduce neural plasticity and weaken the person's ability to adapt to crisis situations. The serum level of BDNF positively correlates with the level of BDNF in the central nervous system and it can be considered as a biomarker of diseases, an indicator of response and prognosis of the effectiveness of therapy. Understanding the role of neurotrophic factors in the formation of neurological and mental diseases can ensure the creation of a new class of drugs.

Keywords: BDNF, depressive disorder, alcoholism, multiple sclerosis, stroke

Мозг как высокоорганизованная структура согласовывает реакции адаптации на раздражающие факторы. Нейропластичность, нейропротекция и нейрогенез – базовые адаптивные функции любого мозга. Нейрогенез – процесс возникновения новых нейронов и синапсов, увеличения функциональных возможностей мозга и его выживания при таких

состояниях, как физическая и умственная активность, гипоксия, стресс, ишемия и травма мозга, нейродегенеративная патология. Этот процесс обуславливает пластическую функцию мозга и осуществляется при участии нейротрофинов и некоторых ростовых факторов.

Нейротрофины имеют отношение к любому повреждению нервной ткани, в том числе ишемическому, и контролируют процессы гибели, выживаемости и пластичности нейронов [1, 2]. Поражение ткани мозга активирует механизмы нейропластичности, которая является компенсаторной реакцией в ответ на стрессирующий фактор. Дисфункция нейропластичности обуславливает развитие нейродеструктивных и психических расстройств.

Цель исследования – провести критический анализ современных теорий участия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в развитии неврологических и психических расстройств.

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) – это белок из класса цитокинов, семейства факторов роста и подсемейства нейротрофинов; выявляется в глиальных и преимущественно в нейрональных клетках. BDNF синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме в виде белка-предшественника с молекулярной массой 32–35 кДа (pro-BDNF), который подвергается редактированию в комплексе Гольджи до образования биологически активного зрелого BDNF (mBDNF) с молекулярной массой 13 кДа [3]. BDNF имеет строгую структурную гомологию с фактором роста нервов (NGF) и имеет примерно 50%-ную аминокислотную идентичность с NGF, нейротрофином-3 (NT-3) и нейротрофином-4/5 (NT-4/5). BDNF состоит из нековалентно связанного гомодимера (каждая из субъединиц состоит из 120 аминокислотных остатков) [4].

Зрелый BDNF иннервирует тропомиозиновый тирозинкиназный В рецептор (TrkB), запускающий каскады фосфорилирования и приводящий к синтезу белка, росту аксонов, созреванию дендритов и повышению синаптической пластичности [3]. TrkB и BDNF запускают внутриклеточные каскады, которые управляют развитием и пластичностью нейронов, клеточным циклом и апоптозом. Иннервация тирозинкиназных рецепторов активирует фосфоинозитидную сигнальную молекулу PIP2 (фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат), которая формируется вследствие фосфорилирования при участии фермента PIP5K2A и воздействует на возбудимость нейронов и синаптическое высвобождение нейротрансмиттеров. Возбуждение TrkB усиливает фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), воздействующую на протеинкиназу Akt (протеинкиназу B), влияющую на выживаемость клеток, активность белков и гликоген синтетаза-киназы 3 (GSK3) [5]. Внутриклеточный фермент Akt1 (изоформы протеинкиназы B) задействован в сигнальных путях серотонина, дофамина, мозгового нейротрофического фактора, фактора роста нервов и ингибирования

киназы гликогенсинтазы 3β (GSK-3β), что, вероятно, свидетельствует о вкладе этого фермента в развитие депрессивных расстройств [6].

Ген BDNF расположен на участке хромосомы 11p13, включает 11 экзонов и 9 функциональных промоторов, продуцирующих 34 транскрипта мРНК [7]. В гене показан полиморфный участок rs 6265, обусловленный заменой гуанина на аденин, который обуславливает замещение аминокислотного остатка валина (Val) на метионин (Met) в 66-м кодоне (Val66Met) и воздействует на секрецию белка BDNF. Имеются данные о корреляции аллеля Met со сниженным уровнем BDNF в сыворотке [8], сниженным объемом кратковременной памяти и уменьшенным объемом гиппокампа и дорсолатеральной префронтальной коры [9]. Другие полиморфизмы гена BDNF проявляют возможную положительную и отрицательную связь с различными нейродегенеративными нарушениями. Показана связь полиморфизмов rs56164415 и rs2030324 с повышенной восприимчивостью к болезни Альцгеймера и рассеянному склерозу [10].

BDNF является одним из факторов, поддерживающих дифференциацию, созревание и выживаемость нейронов в нервной системе, угнетающих клеточный апоптоз и проявляющих нейропротекторный эффект в неблагоприятных условиях, таких как глутаматергическая стимуляция, церебральная ишемия, гипогликемия и нейротоксичность. BDNF и мРНК обнаружены в большинстве областей головного и спинного мозга. BDNF в плазме определяется в количествах порядка пг/мл, в сыворотке за счет высвобождения его при распаде тромбоцитов и свертывании крови он определяется в количествах порядка нг/мл. Патологии в системе мозгового нейротрофического фактора могут обусловить аномалии развития головного мозга, понижение нейрональной пластичности и снижение адаптивных реакций на стрессирующие ситуации [11].

BDNF при депрессивных расстройствах

Снижение нейрогенеза в гиппокампе и уровней нейротрофических факторов может быть связано с депрессивными расстройствами. Аномалии в гиппокампальной структуре у пациентов с депрессивными расстройствами выявлены в нейровизуализационных исследованиях [12]. Нейротрофические или факторы роста нервной ткани оказывают выраженное воздействие на функционирование нервных клеток, усиливают или ограничивают рост аксонов и дендритов и формирование новых ветвей и проекций. Они осуществляют свое действие, связываясь со специфическими рецепторами, которые присутствуют как на нейронах, так и на глиальных клетках. Активность синапсов также регулируется нейротрофическими факторами.

Считается, что BDNF вносит вклад в развитие депрессивных расстройств, однако достоверная модель снижения функционирования BDNF на фоне стрессирующей ситуации

неизвестна. Показаны значимые корреляции между уровнями BDNF в сыворотке крови и депрессивными состояниями и ассоциации концентрации нейротрофина с успешностью антидепрессивной терапии. У пациентов с депрессией наблюдается снижение уровня BDNF в сыворотке и гиппокампе и его восстановление при длительном приеме антидепрессантов [13]. Практически все антидепрессанты улучшают нейрогенез и зачастую повышают концентрацию нейротрофических факторов, что поддерживает гипотезу нейрогенеза. Изменения в экспрессии BDNF наблюдаются и в клетках крови, и в посмертных тканях мозга у пациентов с депрессией. Генетические исследования также связывают полиморфизм гена BDNF с депрессией. Продемонстрирована достоверная корреляция между стрессирующей ситуацией и вариантом гена BDNF Val66Met у лиц с депрессивными расстройствами [14].

Сывороточный уровень BDNF, положительно коррелируя с уровнем BDNF в центральной нервной системе, может рассматриваться как биомаркер аффективных расстройств и показатель эффективности терапии антидепрессантами [15]. Это обусловлено тем, что BDNF синтезируется как в мозге, так и в клетках других органов. Многими исследователями показаны снижение содержания нейротрофина при формировании депрессии и повышение концентрации BDNF в процессе фармакотерапии, а также положительная корреляция уровня BDNF со степенью улучшения состояния пациента. Уровень BDNF в сыворотке крови и/или полиморфизм гена BDNF могут рассматриваться как показатели прогноза и оценки эффективности терапии [16]. Вместе с тем некоторыми исследователями показано отсутствие корреляции BDNF с ответом на терапию антидепрессантами [17, 18]. Эффективность терапии и тяжесть текущего депрессивного эпизода коррелируют с уровнем BDNF [19].

Фармакотерапия антидепрессантами усиливает экспрессию нейротрофического фактора в гиппокампальных и корковых нейронах. Эффективность терапии антидепрессантами осуществляется за счет их воздействия на нейрогенез и нейрональную пластичность. Депрессивные расстройства формируются на фоне стрессогенных факторов и при отсутствии адаптивной пластичности. Патогенез депрессии основан на дисфункции адаптивных путей, контролирующей нейрональную пластичность. Антидепрессанты, вероятно, препятствуют снижению экспрессии BDNF в структурах головного мозга, задействованных в патофизиологии депрессии [20].

BDNF при алкоголизме

Алкогольная зависимость – это хроническое мультифакториальное, прогрессивное психическое заболевание, отличающееся патологическим влечением к спиртным напиткам, формированием абстинентного синдрома при прекращении употребления алкоголя,

психической деградацией и неадаптивной пластичностью [21], потенциальным фактором устойчивости к которому считается BDNF. Поведенческие или фармакологические вмешательства, направленные на усиление нейропластичности, могут стать перспективным направлением для будущих исследований расстройства употребления алкоголя [22]. BDNF рассматривается как регулятор перехода от случайного употребления алкоголя к компульсивному [23] и может быть использован при профилактике и лечении алкоголизма. Предполагают, что BDNF в кортикостриарных путях может замедлять потребление алкоголя с помощью механизмов, связанных с обучением и компульсивным поведением, в то время как риск перехода на неконтролируемое употребление алкоголя может увеличиваться, когда уровень BDNF в медиальной префронтальной коре снижается [23]. Согласно другой модели BDNF может быть ключевым компонентом во взаимосвязи между стрессом и потреблением алкоголя.

Отношения между уровнем BDNF и употреблением алкоголя, по-видимому, меняются по мере изменения уровня введения алкоголя от умеренного до тяжелого [22]. Существует ряд доказательств, демонстрирующих повышенную экспрессию мРНК BDNF в дорзальном полосатом теле в ответ на острое употребление алкоголя или повторное умеренное потребление алкоголя, что приводило к трансляции и секреции полипептида, активации рецептора BDNF TrkB и активации нижележащих сигнальных путей. Напротив, ежедневное потребление алкоголя, достаточного для опьянения, более 6 недель не вызывало увеличения экспрессии мРНК BDNF, и даже наблюдалось ее снижение [23]. Авторы описывают это расстройство как способность алкоголя усилить экспрессию BDNF как возможную потерю защитного механизма адаптации. Отсутствие алкогольной экспрессии BDNF в дорзальном полосатом теле способствует увеличенному употреблению алкоголя.

Таким образом, BDNF может выступать в качестве эндогенного отрицательного регулятора потребления этанола. Учитывая предлагаемую роль BDNF в устойчивости к алкоголизму, логично предположить, что методы, направленные на регулирование уровня BDNF и нейропластичности в соответствующих областях мозга, могут оказать положительное влияние на людей, которым грозит риск развития алкоголизма, или тех, кто восстанавливается после этого заболевания.

BDNF при рассеянном склерозе

Рассеянный склероз – хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, при котором параллельно протекают процессы демиелинизации и нейродегенерации, приводящие к стойкой нетрудоспособности пациентов [24]. Хотя при рассеянном склерозе воспаление способствует нейродегенерации, оно также может оказывать протективное действие, стимулируя продукцию мононуклеарными клетками

периферической крови, проникающими в головной мозг через нарушенный гематоэнцефалический барьер, нейротрофических факторов, в особенности BDNF [25]. Эти механизмы играют существенную роль в защите нейронов, особенно в области очага демиелинизации, где воспалительная активность является самой высокой и существует необходимость ремиелинизации, опосредованной олигодендроцитами. Исследования продукции BDNF мононуклеарными клетками периферической крови показали, что экспрессия BDNF зависит от фазы рецидива и вторичной прогрессии у пациентов [26]. Нейродегенерация является основным фактором, влияющим на инвалидность и атрофию головного мозга, которая количественно определяется с помощью магнитно-резонансной томографии при рассеянном склерозе. Потеря объема мозга происходит даже на ранних стадиях рассеянного склероза и прогрессирует в зависимости от длительности заболевания, коррелирует с когнитивными нарушениями и качеством жизни пациентов. Уже на ранних стадиях заболевания у пациентов выявлены легкие когнитивные нарушения, которые сопровождаются снижением BDNF в плазме крови [27].

Исследования влияния полиморфного варианта гена BDNF Val66Met на особенности развития заболевания показали противоречивые результаты. Двухлетнее исследование выявило более высокие периферические уровни мРНК BDNF у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, показывая, что полиморфизм BDNF может влиять на периферическое продуцирование BDNF во время стадии ремиттирующего рассеянного склероза независимо от лечения препаратами интерферона [28]. В польской когорте для гомозигот по аллелю Val характерны повышенная восприимчивость к рассеянному склерозу у женщин и более раннее начало заболевания у мужчин, что указывает на гендерную разницу во влиянии полиморфизма гена BDNF на риск развития заболевания [29].

BDNF при ишемическом инсульте

Нейропластичности также отводится особая роль в процессе восстановления пациентов, перенесших ишемический инсульт. Нейрогенез в стриатуме, индуцированный ишемией, может служить одной из составляющих самовосстановления головного мозга после ишемического инсульта. Пластичность на уровне синаптической передачи и нейрональных связей обуславливает восстановление нарушений и компенсацию имеющегося дефекта [30]. Нейротрофические факторы иннервируют процессы ремоделирования в периинфарктной зоне и способствуют возникновению новых синапсов.

Низкий уровень циркулирующего BDNF повышает вероятность возникновения инсульта, а низкая концентрация сывороточного BDNF в острой фазе ишемического инсульта считается фактором плохого прогноза функционального статуса пациента [31]. Salinas J. et al. [32] показали, что наличие эмоциональной поддержки связано с повышенным

уровнем BDNF в сыворотке и сниженным риском развития деменции и инсульта, в то время как только уровень BDNF вносит небольшой вклад в развитие этих заболеваний. Снижение концентрации BDNF в сыворотке крови после инсульта может использоваться как предиктор возникновения постинсультной депрессии [33]. Kim et al. [34] продемонстрировали, что гиперметилирование промотора BDNF коррелирует с распространенностью и частотой постинсультной депрессии, а также с тяжестью депрессии в течение 1 года после инсульта. Развитие постинсультной депрессии вносит существенный вклад в реабилитацию больных, сдерживая восстановление нарушенных неврологических и когнитивных функций, увеличивает длительность госпитализации, повышает риск самоубийства и увеличивает смертность больных в течение последующих лет [35]. Таким образом, BDNF может быть использован в качестве маркера для диагностики и прогнозирования инсульта и постинсультной депрессии.

Заключение

Таким образом, мозговой нейротрофический фактор головного мозга вовлечен в патогенетические механизмы неврологических и психических заболеваний. Нейрональная пластичность является комплексным механизмом, объединяя соматическую, ментальную и социальную сферы жизни. Дисфункция нейропластичности обуславливает развитие нейродеструктивных и психических расстройств. При инсульте и психических расстройствах наблюдается увеличение нейрогенеза, а при нейродегенеративных заболеваниях – замедление этого процесса. Вероятно, при инсульте и психических расстройствах стимуляция образования новых клеток обеспечивает компенсаторную (восстановительную) функцию мозга, в то время как депрессия нейрогенеза при нейродегенеративных заболеваниях характеризует молекулярные девиации, присущие этим заболеваниям. Понимание роли нейротрофических факторов в формировании неврологических и психических заболеваний может обеспечить создание нового класса лекарственных средств.

Обзор частично подготовлен в рамках выполнения гранта РФФ № 18-15-00082.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Процессы нейропластичности в развитии депрессивных расстройств // Трудный пациент. 2010. №10, Т. 8. С. 11-16.
2. Chu C.S., Chu C.L., Wu C.C., Lu T. Serum nerve growth factor beta, brain- and glial-derived neurotrophic factor levels and psychopathology in unmedicated patients with schizophrenia. J Chin. Med. Assoc. 2018. Vol. 81(6). P. 577-581.

3. Benarroch E.E. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology*. 2015. Vol. 84. P. 1693–1704.
4. Bathina S., Das U.N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci*. 2015. Vol. 11(6). P.1164-1178.
5. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 в патогенезе психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 6. С. 93-100.
6. Losenkov I.S., Ivanova S.A., Vyalova N.M., Simutkin G.G., Bokhan N.A. Proteins of the Akt1/GSK-3 beta signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells of patients with affective disorders. *Neurochemical Journal*. 2014. Vol. 8, Issue 3. P. 208-213.
7. Baj G., Tongiorgi E. BDNF splice variants from the second promoter cluster support cell survival of differentiated neuroblastoma upon cytotoxic stress. *J. Cell. Sci*. 2009. Vol. 122. P. 36-43.
8. Ozan E., Okur H., Eker C., Eker O.D., Gönül A.S., Akarsu N. The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain Res. Bull*. 2010. Vol. 81 (1). P. 61–65.
9. Notaras M., Hill R., van den Buuse M. The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Mol Psychiatry*. 2015. Vol. 20. P. 916-930.
10. Weinstock-Guttman B., Benedict R.H., Tamano-Blanco M., Ramasamy D.P., Stosic M., Polito J. The rs2030324 SNP of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with visual cognitive processing in multiple sclerosis. *Pathophysiology*. 2011. Vol. 18. P. 43-52.
11. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009. Vol. 5. P. 433-449.
12. Fonseka T.M., MacQueen G.M., Kennedy S.H. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. *J. Affect Disord*. 2018. Vol.233. P.21-35.
13. Hing B., Sathyaputri L., Potash J.B. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018. Vol. 177(2). P.143-167.
14. Hosang G.H., Shiles C., Tansey K.E. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2014. Vol. 12. P. 7.
15. Lopresti A.L., Maker G.L., Hood S.D., Drummond P.D. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2014. Vol.48. P. 102-111.

16. Kocabas N.A., Antonijevic I., Faghel C., Forray C., Kasper S., Lecrubier Y., Linotte S., Massat I., Mendlewicz J., Noro M., Montgomery S., Oswald P., Snyder L., Zohar J., Souery D. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 26, N. 1. P. 1-10.

17. Levchuk L., Vyalova N., Simutkin G., Bokhan N., Ivanova S. Neurohumoral Markers that Predict the Efficiency of Pharmacologic Therapy of Depressive Disorders. *Neurochemical Journal.* 2017. Vol. 11, N. 2. P. 185–187.

18. Yoshimura R., Kishi T., Suzuki A. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism Val66Met is associated with neither serum BDNF level nor response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed Japanese patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. Vol. 35, N. 4. P.1022-1025.

19. Satomura E., Baba H., Nakano Y. Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. *Journal of Affective Disorders.* 2011. Vol. 135. P. 332-335.

20. Schmidt H.D., Banasr M., Duman R.S. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades drug. *Discov Today Ther Strateg.* 2008. Vol. 5, N 3. P. 151-156.

21. Feltenstein M.W., See R.E. Systems level neuroplasticity in drug addiction // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* 2013. Vol. 3(5). P. a011916.

22. Ceballos N., Sharma S. Risk and Resilience: The Role of Brain-derived Neurotrophic Factor in Alcohol Use Disorder. *AIMS Neuroscience.* 2016. Vol. 3, N. 4. P. 398-432.

23. Logrip M.L., Barak S., Warnault V., Ron D. Corticostriatal BDNF and alcohol addiction. *Brain research.* 2015. Vol. 1628. P. 60-67.

24. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 272 с.

25. Kalinowska-Lyszczarz A., Losy J. The role of neurotrophins in multiple sclerosis-pathological and clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13, N. 10. P.13713–13725.

26. Patanella A.K., Zinno M., Quaranta D., Nociti V., Frisullo G., Gainotti G., Tonali P.A., Batocchi A.P., Marra C. Correlations between peripheral blood mononuclear cell production of BDNF, TNF-alpha, IL-6, IL-10 and cognitive performances in multiple sclerosis patients. *J. Neurosci. Res.* 2010. Vol. 88, N. 5. P. 1106–1112.

27. Prokopova B., Hlavacova N., Vlcek M., Penesova A., Grunnerova L., Garafova A., Turcani P., Kollar B., Jezova D. Early cognitive impairment along with decreased stress-induced BDNF in male and female patients with newly diagnosed multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2017. Vol. 302. P. 34–40.

28. Liguori M., Fera F., Patitucci A., Manna I., Condino F., Valentino P., Talarico P., Cerasa A., Gioia M.C., di Palma G., Quattrone A. A longitudinal observation of brain-derived neurotrophic factor mRNA levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Res.* 2009. Vol. 1256. P. 123–128.

29. Mirowska-Guzel D., Mach A., Gromadzka G., Czlonkowski A., Czlonkowska A. BDNF A196G and C270T gene polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis in the Polish population. Gender differences. *J. Neuroimmunol.* 2008. Vol. 193, N. 1-2. P. 170–172.

30. Камчатнов П.П. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014. № 114 (4). С. 52-56.

31. Gandolfi M., Smania N., Vella A., Picelli A., Chirumbolo S. Assessed and Emerging Biomarkers in Stroke and Training-Mediated Stroke Recovery: State of the Art. *Neural Plasticity.* 2017. Vol. 2017. P. 1-15.

32. Salinas J., Beiser A., Himali J.J., Satizabal C.L., Aparicio H.J., Weinstein G., Mateen F.J., Berkman L.F., Rosand J., Seshadri S. Associations between social relationship measures, serum brain-derived neurotrophic factor, and risk of stroke and dementia. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions.* 2017. Vol. 3, N. 2. P. 229–237.

33. Levada O.A., Troyan A.S. Poststroke Depression Biomarkers. *Frontiers in Neurology.* 2018. Vol. 9. P. 577.

34. Kim J.M., Stewart R., Kang H.J., Kim S.Y., Kim S.W., Shin I.S. A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression. *J. Affect. Disord.* 2013. Vol. 149. P.93–99.

35. Максимова М.Ю., Хохлова Т.Ю., Суанова Е.Т. Постинсультная депрессия как частая медико-социальная проблем // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016. № 116(3). С. 96-103.