

© ВОЛЬХИНА И.В., ВИННИКОВ И.С., 2023

Вольхина И.В., Винников И.С.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, г. Санкт-Петербург, Россия

Фактор роста нервов (nerve growth factor; NGF) относится к белкам семейства нейротрофинов и участвует в росте, пролиферации, а также регенерации нейронов. NGF является многофункциональной молекулой, поэтому её свойства, механизмы действия и влияния на различные ткани все ещё находятся в процессе исследования, что позволяет предлагать, изучать и развивать новые направления использования фактора роста нервов в медицине. При экзогенном введении NGF эффективен для заживления кожных и роговичных ран, а в комплексе со стволовыми клетками или другими факторами роста может быть использован для лечения повреждений периферических нервов (ППН) и спинного мозга. Интраназальный и внутривентрикулярный методы введения NGF позволяют успешно доставлять фактор роста нервов в центральную нервную систему в обход гематоэнцефалического барьера для улучшения когнитивных функций при лечении черепно-мозговых травм. NGF может быть использован в качестве маркера повреждения нервной ткани, определения степени нейродегенеративных нарушений, перспективного диагностического и/или прогностического биомаркера развития опухолей, а также представляет собой потенциальные терапевтические мишени для ингибирования роста и метастазирования раковых клеток. Антитела против NGF эффективны для ингибирования боли при остеоартрите умеренной и тяжёлой степени. Биоматериалы, содержащие NGF, обладают большим потенциалом в области лечения ППН. Актуальным подходом к регуляции системы NGF является создание низкомолекулярных миметиков фактора роста нервов, взаимодействующих с его рецепторами. Таким образом, применение NGF и препаратов, влияющих на его содержание и проявление действия, мониторинг его уровня в поврежденных тканях и биологических жидкостях организма является перспективным направлением в медицине, в частности, в неврологии, нейрохирургии, офтальмологии и онкологии, но полноценное внедрение использования фактора роста нервов в медицинскую практику требует времени, необходимого для подтверждения эффектов, полученных в ходе экспериментов и клинических испытаний.

Ключевые слова: обзор; NGF; TrkA; p75NTR; клиническое значение; маркеры; HSN.

Для цитирования: Вольхина И.В., Винников И.С. Клиническое значение фактора роста нервов (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (6): 333-340. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-6-333-340>

Для корреспонденции: Вольхина Ирина Витальевна, канд. биол. наук, доц. кафедры биохимии; e-mail: volchinaiv@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.01.2023

Принята к печати 20.03.2023

Опубликовано 05.06.2023

Volkhina I.V., Vinnikov I.S.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF NERVE GROWTH FACTOR (review of literature)

St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Russia

Nerve growth factor (nerve growth factor; NGF) belongs to the neurotrophin family of proteins and is involved in neuronal growth, proliferation and regeneration. NGF is a multifunctional molecule, therefore, its properties, mechanisms of action and effect on various tissues are still being researched, which makes it possible to propose, study and develop new directions for the use of nerve growth factor in medicine. When administered exogenously, NGF is effective for healing of skin and corneal wounds, and in combination with stem cells or other growth factors can be used for treatment of peripheral nerve injuries (PNI) and spinal cord injuries. Intranasal and intraventricular methods of NGF administration allow successful delivery of nerve growth factor to the central nervous system bypassing the blood-brain barrier to improve cognitive function in the treatment of craniocerebral injuries. NGF can be used as a marker of neural tissue damage, to determine the extent of neurodegenerative disorders, as a promising diagnostic and/or prognostic biomarker of tumour development, and as a potential therapeutic target for inhibition of cancer cell growth and metastasis. Antibodies against NGF are effective for inhibiting pain in moderate to severe osteoarthritis. Biomaterials containing NGF have great potential for the treatment of PNI. A relevant approach to regulating the NGF system is the creation of low-molecular-weight nerve growth factor mimetics that interact with its receptors. Thus, the use of NGF and drugs influencing its content and manifestation, monitoring of its levels in the damaged tissues and body fluids is a promising area of activity in medicine, especially in neurology, neurosurgery, ophthalmology and oncology. However, the full-scale implementation of the nerve growth factor into medical practice requires time to confirm the effects obtained in the course of experimental and clinical trials.

Key words: review; NGF; TrkA; p75NTR; clinical significance; markers; HSN.

For citation: Volkhina I.V., Vinnikov I.S. Clinical significance of nerve growth factor (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (6): 333-340 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-6-333-340>

For correspondence: Volkhina Irina Vitalievna, PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry; e-mail: volchinaiv@gmail.com

Information about authors:

Volkhina I.V., <https://orcid.org/0000-0001-6481-3383>;

Vinnikov I.S., <https://orcid.org/0000-0001-9681-177X>.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Acknowledgment. *The study had no sponsorship.*

Received 13.01.2023

Accepted 20.03.2023

Published 05.06.2023

Введение. Расширение горизонтов нейробиологии приводит к пониманию особой роли нервной системы для поддержания здоровья и в процессе развития различных заболеваний. К одной из серьезных проблем в системе здравоохранения XXI века по прогнозам ВОЗ будут относиться нейродегенеративные заболевания, представителями которых являются болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, различные деменции, инсульты, тяжелые депрессивные расстройства [1]. Успехи в изучении механизмов прогрессирующей гибели нервных клеток способствуют расширению сфер поиска новых эффективных лекарственных средств, а также методов ранней диагностики и мониторинга этих заболеваний [2]. Нейробиология рака является активно развивающейся дисциплиной, которая открывает новые перспективы в изучении механизмов образования, прогрессирования и метастазирования опухолей [3]. Нейроиммунология начинает все больше уделять внимание взаимодействиям, связанных с периферической нервной системой [4].

Фактор роста нервов (NGF) представляет собой секретируемый белок, стимулирующий развитие и активность нейронов, поддерживающий их жизнеспособность.

Целью данного обзора является обобщение, анализ и систематизация современных представлений о перспективах использования фактора роста нервов в медицинской практике.

1. Структура и биологическая роль NGF.

Фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) относится к семейству нейротрофинов, необходимых для нормального роста, пролиферации и регенерации нейронов. Данный белок обладает сильным нейротропным действием, в связи с чем ему приписывают большой потенциал в лечении заболеваний, связанных с дегенерацией нервной ткани. Он обладает проноцицептивными функциями, способствуя сенсibilизации периферических и центральных сенсорных нейронов и, потенциально, стимулируя прорастание нейронов в местах повреждения [5].

Предшественник фактора роста нервов (proNGF) также обладает биологической активностью, оказывая как проапоптотическое, так и нейротрофическое действие [6]. Известно, что фармакологическое нарушение процессинга proNGF до NGF приводит к аккумуляции proNGF, дегенерации холинергических нейронов и поведенческим нарушениям у крыс, что частично напоминает патогенез болезни Альцгеймера [7]. Ген, кодирующий NGF, расположен на проксимальных коротких плечах первой пары хромосом, 1p13.2 [8].

NGF играет важную роль в контроле дифференциации и выживаемости периферических симпатиче-

ских и сенсорных нервных волокон, а также в функциональной деятельности холинергических нейронов [6]. В центральной нервной системе наибольшее количество этого белка вырабатывается в коре головного мозга, гиппокампе и гипофизе [9]. Макрофаги, вторгающиеся в нерв после пересечения, производят сигналы, которые усиливают синтез NGF. Тучные клетки синтезируют NGF и секретируют его после активации [10]. Плейотропные эффекты воздействия NGF включают, например, контроль фолликулогенеза и функции яичников, а также регуляцию физиологического и патологического ангиогенеза посредством взаимодействия с системой сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [11]. Нейротрофины, в том числе фактор роста нервов, и их рецепторы широко экспрессируются в скелетных тканях, участвуют в хондрогенезе, остеобластогенезе и остеокластогенезе, а также в регуляции процессов формирования и заживления тканей [8; 12].

Процессы образования нейритов в культурах нейробластомальных клеток и первичных нейронов влияют на различные факторы, в том числе ганглиозиды, к которым относится моносиаловый ганглиозид GM1 [13]. Отмечается способность GM1 повышать экспрессию NGF у крыс с острым повреждением спинного мозга [14]. Применение нейраминидазы стимулирует рост нейритов из клеток нейробластомы, что тесно связано с увеличением количества GM1 на поверхности клетки [15]. Поэтому изменения процессов десилирование/сигналирование в ответ на внутренние или внешние стимулы [16] рассматриваются при изучении регуляции синтеза NGF и других нейротрофинов.

2. Механизмы действия NGF.

Основные механизмы действия NGF осуществляются через сигнальный путь TrkA (тропомиозин-рецепторную киназу A, нейротрофную рецепторную тирозинкиназу 1 (NTRK1)) и рецептор нейротропина (p75NTR).

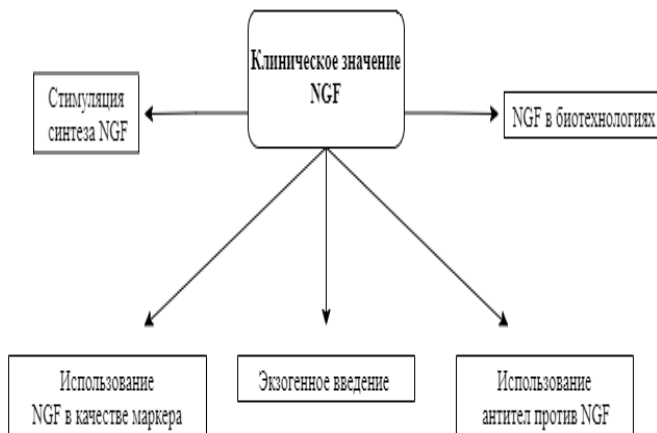
После взаимодействия NGF с его высокоаффинными рецепторами TrkA активируются внутриклеточные каскадные механизмы, связанные с активацией PLC- γ (фосфолипазы C- γ , phosphoinositide phospholipase C (EC 3.1.4.11), PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы, phosphoinositide 3-kinases, PI 3-kinases, EC 2.7.1) и RAS (receptor-independent signaling pathway).

Низкоаффинный рецептор фактора роста нервов p75NTR относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли. В отличие от TrkA-рецепторов, в основном способных взаимодействовать только со зрелым NGF, p75-рецепторы взаимодействуют со всеми известными нейротрофинами, а также с белками-предшественниками нейротрофинов. Зрелый NGF связывается с p75-рецепторами с гораздо меньшей аффинностью, чем с TrkA-рецепторами. Когда

p75NTR находится в комплексе с сортилиновым рецептором (трансмембранным рецептором семейства VPS10p), с ним с высокой аффинностью связывается proNGF, что активирует JNK-каскад, приводящий к гибели клетки путем апоптоза. Этот процесс является прямым механизмом гибели клетки. Также возможен косвенный - путем ингибирования Akt и, следовательно, механизмов выживания [17]. В головном мозге proNGF активирует нейротрофические пути, если соблюдается баланс между рецепторами TrkA и p75NTR, в случае преобладания последнего будет индуцироваться апоптоз клетки [18].

3. Перспективы использования NGF в медицине.

NGF является многофункциональной молекулой, поэтому её свойства, механизмы действия и влияния на различные ткани все ещё находятся в процессе исследования, что позволяет предлагать, изучать и развивать новые направления использования фактора роста нервов в медицине [19] (см. рисунок).



Клиническое значение NGF.

Экзогенное введение NGF. Терапевтическое использование NGF пока ограничивается его нестабильностью в биологических жидкостях, плохой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, возможностью иммунной реакции, наличием побочных эффектов за счет его плейотропности [2], в частности потерей массы тела и гипералгезией [20].

В области лечения гипоксически-ишемических травм головного мозга у новорожденных внутричерепноventрикулярными инъекциями NGF наблюдалось улучшение коматозного статуса и когнитивных функций, а также параметров электроэнцефалографии и позитронно-эмиссионной томографии, были уменьшены малактические области, увеличена перфузия коры головного мозга, наблюдалось улучшение произвольных движений, мимики лица, фонации, внимания и понимания слов, кашлевого рефлекса, моторики полости рта, функций кишечника и мочеиспускания [21]. Недавние исследования М. Mustafakulov и соавт. [22] показывают, что NGF стимулирует активность антиоксидантных ферментов в мозге крысы, а при экзогенном введении на ранней стадии повреждения периферического нерва активирует аутофагию

дифференцированных Шванновских клеток, ускоряет клиренс миелинового мусора и регенерацию аксонов [23], что даёт более полное представления о механизмах нейропротекции, опосредованной фактором.

Нередко NGF используется в комплексе со стволовыми клетками или другими факторами роста, с целью получения субстанции, эффективно стимулирующей пролиферацию и регенерацию нейронов при лечении черепно-мозговых травм, повреждений периферических нервов (ППН) и травм спинного мозга. L. Wang и соавт. [24] был разработан инъекционный гидрогель гиалуроновой кислоты, содержащий костные мезенхимальные стволовые клетки и NGF, который способствовал восстановлению эндогенных нервных клеток.

NGF стимулирует пролиферацию фибробластов и кератиноцитов, экспрессию и секрецию компонентов внеклеточного матрикса, способствует ангиогенезу и дифференцировке миофибробластов. Поэтому местное применение NGF значительно способствует заживлению различных типов ран, включая язвы диабетической стопы, пролежни и раны роговицы [8]. Ряд исследований также показал эффективность комбинации bFGF (basic fibroblast growth factor, основной фактор роста фибробластов) и NGF в данной области применения [25, 26]. В эксперименте на мышах NGF ингибировал рост фибросаркомы HT1080 [27].

Экзогенное введение NGF оказывает значительное заживляющее действие на кожные, роговичные раны и раны ротовой полости без явных побочных эффектов. Предположительно такое действие NGF проявляет за счет стимуляции пролиферации нормальных кератиноцитов и эпидермальных стволовых клеток, синтеза коллагена и ускорения миграции фибробластов [28].

Рекомбинантная форма NGF одобрена в качестве препарата в виде глазных капель Сенегермин (Senegermin) для лечения умеренного или тяжелого нейротрофического кератита у взрослых. Терапия данным препаратом оказалась эффективной при лечении нейротрофической кератопатии не только у взрослых, но и у детей [29]. Сенегермин является периферически селективным агонистом TrkA и p75NTR, и также разрабатывается для лечения сухости глаз, пигментного ретинита и глаукомы.

Использование NGF в качестве биомаркера. В настоящее время в медицине одним из приоритетных направлений является поиск и выявление специфических биомаркеров. NGF может быть использован в качестве диагностического маркера повреждения нервной ткани (табл. 1). Анализ показателей нейроповреждения с установленными неврологическими диагнозами позволит контролировать качество проводимого лечения, корректировать его и не допускать тяжелых исходов заболеваний [30]. Для определения тяжести поражения мозга при ишемическом инсульте возможно изучение содержания NGF в ликворе и крови [31]. Мониторинг уровня NGF в ликворе после декомпрессивной краниэктомии может быть полезен для прогноза развития сообщающейся гидроцефалии [32].

Известно, что у детей с аутизмом отмечается снижение содержания нейротрофинов (NGF и BDNF) в

сыворотке крови, преобладающее при тяжелой степени расстройства аутистического спектра, что значительно снижает нейропротективное действие на головной мозг и способствует усилению эксайтотоксических и аноксических процессов [33]. Роль фактора роста нервов в патогенезе болезни Паркинсона пока не ясна, однако известно, что у больных значительно снижен уровень NGF в сыворотке крови [34]. При синдроме Дауна наблюдается повышение уровня proNGF в плазме крови и ликворе, причем данный показатель коррелирует с прогрессированием когнитив-

ных нарушений [35].

В ряде исследований описан более низкий уровень NGF и других нейротрофических факторов в сыворотке крови у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми [9, 36]. Однако недавно было обнаружено повышенное содержание NGF в сыворотке крови у больных параноидной шизофренией с выраженными негативными симптомами, что позволяет предположить возможную роль NGF в развитии данных симптомов [37].

Подавляющее большинство раковых клеток, вне

Таблица 1

Изменение содержания proNGF/NGF при некоторых диагнозах

Заболевание	Изменение содержания proNGF/NGF	Авторы исследования
Аутизм	↓ NGF	Цукурова Л.А. [33]
Болезнь Паркинсона	↓ NGF	Pedre L.L. и соавт. [34]
Шизофрения	↓ NGF	Qin X.-Y. [9], Turkmen B.A. и соавт. [36]
Диабетическая периферическая невропатия	↓ NGF	Sun Q. и соавт. [38]
Синдром Дауна	↑ proNGF	Pentz R. и соавт. [35]
Рак печени	↑ NGF	Lin H. и соавт. [39]
Рак молочной железы	↑ NGF	Bradshaw R.A. [40], Bruno F. и соавт. [41]
Филлоидные опухоли молочной железы	↑ NGF	Kumar A. и соавт. [42]

зависимости от их типа, склонны к сверхэкспрессии NGF и его рецепторов [43, 44]. Известно, что повышение содержания NGF, proNGF, TrkA может быть клинически важно для диагностики и лечения рака молочной и предстательной желез [40], филлоидных опухолей молочных желез [42], рака пищеварительной системы [45], в том числе плоскоклеточном раке пищевода [46] (см. табл. 1). Поэтому, благодаря сверхэкспрессии, NGF и его рецепторы представляют собой перспективные диагностические и/или прогностические биомаркеры развития опухолей, а также представляют собой потенциальные терапевтические мишени для ингибирования роста и метастазирования раковых клеток [47, 48].

NGF в биотехнологиях. За счет своих физических свойств и биохимических функций NGF все чаще используется как структурный компонент в создании различных медицинских материалов. Получен биоматериал, покрытый наночастицами гепарина, хитозана и NGF [49]. Результаты данного исследования показывают, что модифицированная поверхность способна ингибировать адгезию и активацию тромбоцитов, способствовать усилению роста эндотелиальных клеток и предотвращению сверхпролиферации гладкомышечных клеток, что в перспективе может использоваться для покрытия стента коронарной артерии.

Для усиления регенерации периферических нервов была предложена локальная доставка нейротрофических факторов, включая NGF и нейротрофический фактор, полученный из линии глиальных клеток (GDNF), в хирургические участки с помощью во-

локнистого биокомпонентного каркаса [50]. Данный каркас необходим для контролируемой и устойчивой транспортировки этих терапевтических биомолекул из-за их уязвимости и короткого периода полураспада при прямом введении.

NGF может использоваться и в генной терапии. Показано, что аденоассоциированный вирус, содержащий гены NGF и пяти гипоксия-чувствительных элементов в комплексе с нервными стволовыми клетками, улучшает восстановление поврежденного спинного мозга [51].

Использование антител против NGF. Хроническая боль продолжает оставаться серьезной глобальной проблемой, несмотря на наличие множества нефармакологических и фармакологических вариантов лечения. Таким образом, существует потребность в новых анальгетиках с новыми механизмами действия. Фактор роста нервов является важным нейротрофином, который активирует ноцицептивные нейроны для передачи болевых сигналов от периферической к центральной нервной системе. Антитела против NGF ингибируют боль в суставах и улучшают их функцию у людей с умеренной и тяжелой степенью остеоартрита (ОА) колена и тазобедренного сустава. Изучения действия этих антител находятся на разных стадиях клинических и доклинических испытаний для лечения боли при ОА [52, 53].

Имеются исследования, которые показывают, что NGF является медиатором астмы, а блокада NGF улучшает некоторые симптомы [54].

Измененная сигнализация нейротрофинов уча-

ствуется в развитии и прогрессировании ряда видов рака, включая нейробластому, медуллобластому, меланому, папиллярную карциному щитовидной железы, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и рак молочной железы. Передача сигналов нейротрофинов в патогенезе рака связана со стимуляцией митогенеза, продвижением метастазирования и инвазивности, а также ингибированием апоптоза [55]. Использование антител против NGF может оказаться полезным при лечении рака молочной железы, где важным фактором является сверхэкспрессия NGF [56]. Антитела против NGF уменьшают миграцию клеток до 40% в клеточных линиях рака предстательной железы, которые потеряли экспрессию p75NTR и сохранили активность тирозинкиназы TrkA [57].

Стимуляция синтеза NGF. В эксперименте на животных успешно было повышено содержание NGF в ликворе путем имплантации капсул с прогестероном [58]. Предположительно эффект усиления синтеза NGF прогестероном обусловлен его способностью связываться с низкой афинностью с глюкокортикоидными рецепторами, активация которых увеличивает экспрессию NGF, TrkA и p75NTR в головном и спинном мозге [59].

Стимуляция электронной акупунктурой (EA) на определенной частоте может повысить проницаемость ГЭБ в префронтальной коре и индуцировать поглощение NGF префронтальными нейронами. В присутствии стимуляции EA поступление NGF в мозг способствовало обучению и памяти у крыс и ингибировало апоптоз нейронов в гиппокампе [60].

Использование миметиков NGF. Актуальным подходом к регуляции системы NGF является созда-

ние (конструирование и синтез) низкомолекулярных миметиков фактора роста нервов, взаимодействующих с TrkA [2; 61]. Синтезирован и фармакологически изучен низкомолекулярный миметик NGF, воспроизводящий его фармакотерапевтические эффекты *in vivo*, избирательно активирующий PI3K/Akt сигнальный путь, проникающий сквозь гематоэнцефалический барьер и свободный от основных побочных эффектов фактора роста нервов, таких как гипералгезия и потеря веса [62].

Наследственные невропатии, связанные с дефектами NGF и его рецепторов. Наследственными сенсорно-вегетативными невропатиями (HSAN) называют группу генетических заболеваний, включающих различные сенсорные и вегетативные дисфункции.

HSAN IV и HSAN V относятся к редким наследственным невропатиям и характеризуются врожденной генерализованной потерей боли и теплового ощущения (табл. 2). HSAN IV дополнительно сопровождается снижением потоотделения и умственной отсталостью. Причинами развития данных заболеваний являются мутации в генах NGF (HSAN V) или его рецептора TrkA (HSAN IV). Эти заболевания являются особенными среди HSANs, поскольку они вызваны не мутациями в генах, непосредственно или исключительно связанных с функцией периферических ноцицепторов, а с генами *NGF* и *NTRK1*, участвующими как в правильном развитии сенсорных нейронов, так и в функции передачи и восприятия боли взрослыми на разных уровнях нервной системы [5].

Таблица 2

Показатели HSAN, связанных с мутациями генов NGF и NTRK1

Название	ОМIM	Расположение	Ген	Проявления
HSAN IV Врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом (CIPA)	256800	1q23.1	<i>NTRK1</i>	Потеря способности чувствовать боль, тепло, холод. Ангидроз. Способность ощущать боль (включая висцеральную) отсутствует, что приводит к оральному членовредительству (укусы языка, губ и слизистой оболочки щеки), укусам кончиков пальцев, синякам, рубцам и инфекции кожи. Склонность к множественным случайным травмам (переломы костей, вывихи суставов, ожоги), а также умственная отсталость [63]
HSAN V Врожденная нечувствительность к боли	608654	1p13.2	<i>NGF</i>	Потеря способности чувствовать боль, тепло, холод. Склонность к множественным телесным повреждениям (переломы костей, травмы связок и суставов), которое не сопровождается интеллектуальной инвалидностью или когнитивными нарушениями [64]

У пациентов с CIPA (HSAN IV) стандартные оперативные методы лечения, например, бессимптомных тазобедренных суставов Шарко с верхней миграцией и вывихом обоих бедер без боли, как правило, оказываются неэффективными. В таких случаях требуется мультидисциплинарный консервативный подход с тщательным наблюдением и модификацией активности [63].

Заключение. Изучение свойств, метаболизма и механизмов действия NGF открывает новые пути его применения в медицине. Несмотря на важное значение фактора роста нервов для протекания многих процессов, широкое терапевтическое использование NGF

пока ограничивается его нестабильностью в организме, проблемой проникновения через гематоэнцефалический барьер, опасностью развития иммунных реакций, наличием различных побочных эффектов за счет его плейотропности. Но местное использование рекомбинантной формой NGF в виде глазных капель уже доступно. В качестве маркера NGF может использоваться для оценки степени повреждения нервной ткани, а также прогрессирования раковых опухолей. Создание биоматериалов, содержащих NGF, обладает большим потенциалом в лечении ППН.

Таким образом, применение NGF и мониторинг его уровня в сыворотке крови является перспектив-

ным направлением в неврологии, нейрохирургии и онкологии, но полноценное внедрение использования фактора роста нервов в медицинскую практику требует времени, необходимого для подтверждения эффектов, полученных в ходе экспериментов и клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3-6, 7-12, 14, 15, 17, 18, 20-29, 31, 32, 34-36, 38-46, 48-62 см. REFERENCES)

1. Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А. Биомаркеры нейродегенеративных заболеваний. *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(9):341-53. DOI: 10.33619/2414-2948/70/30.
2. Котельникова С.О., Гарибова Т.Л., Гудашева Т.А., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Изучение нейropsychotropic свойств соединения с нейропротекторной активностью димерного дипептидного миметика 4-й петли фактора роста нервов человека, ГК-2Н. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016; 3:26-30.
6. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ланда И.В. Фактор роста нервов и его роль в условиях нормы и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2019; 50(4):64-80. DOI: 10.1134/S0301179819040052.
13. Мавлиханова А.А., Павлов В.Н., Ян Б., Катаев В.А., Ван Н., Аглетдинов Э.Ф. и др. Моносиалоганглиозид GM1: структура, антиапоптотические свойства и нейропротекция. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018; 3(5):82-7.
16. Вольхина И.В., Бутолин Е.Г., Данилова Л.А. Перспективы использования показателей обмена сиаловых кислот в медицине. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(7): 389-95. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-389-395.
19. Винников И.С. Перспективы использования NGF в медицине. Всероссийский научный форум студентов с международным участием «Студенческая наука – 2022». *Forcipe*, 2022; 5(3):102.
30. Панова М.С., Панченко А.С. Маркеры повреждения центральной нервной системы у детей. Современное состояние проблемы. *Педиатр*. 2020; 11(3):93-9. DOI: 10.17816/PED11393-99.
33. Цукурова Л.А. Нейропротективный подход к оптимизации лечебно-коррекционных мероприятий у детей с расстройствами аутистического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018; 5(2):51-6. DOI: 10.17116/jnevro20181185251.
37. Малашенкова И.К., Ушаков В.Л., Захарова Н.В., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Хайлов Н.А., Чекулаева Е.И., Рагушный А.Ю., Карташов С.И., Костюк Г.П., Дидковский Н.А. Нейроиммунные аспекты шизофрении с выраженными негативными симптомами: новые маркеры диагностики фенотипов болезни. *Современные технологии в медицине*. 2021; 6:24-35. DOI: 10.107691/stm2021.13.6.03.
47. Винников И.С., Вольхина И.В. NGF в онкологии. Сборник научных трудов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине». Санкт-Петербург; 2022:229-33.
62. Середин С.Б., Гудашева Т.А. Создание фармакологически активной малой молекулы, обладающей свойствами фактора роста нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(6):63-70. DOI: 10.17116/jnevro20151156163-70.

REFERENCES

1. Yusupov F.A., Yuldashev A.A. Biomarkers of neurodegenerative diseases. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2021; 7(9):341-53. DOI: 10.33619/2414-2948/70/30. (in Russian)
2. Kotelnikova S.A., Garibova T.L., Gudasheva T.A., Kraineva V.A., Voronina T.A. Study of neuropsychotropic properties of compound with neuroprotective activity of dimeric dipeptide mimetic of 4th loop human nerve growth factor, GC-2H. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016; 3:26-30. (in Russian)

3. Mravec B. Neurobiology of cancer: Definition, historical overview, and clinical implications. *Cancer Med*. 2022; 11(4):903-21. DOI: 10.1002/cam4.4488.
4. Hondermarck H., Huang P.S., Wagner J.A. The nervous system: Orchestra conductor in cancer, regeneration, inflammation and immunity. *FASEB Bioadv*. 2021; 3(11):944-52. DOI: 10.1096/fba.2021-00080.
5. Testa G., Cattaneo A., Capsoni S. Understanding pain perception through genetic painlessness diseases: The role of NGF and proNGF. *Pharmacol. Res*. 2021; 169:105662. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105662.
6. Kuznik B.I., Davydov S.O., Landa I.V. Nerve growth factor and its role in norm and pathology. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2019; 50(4):64-80. DOI: 10.1134/S0301179819040052. (in Russian)
7. Costa R.O., Perestrello T., Almeida R.D. PRONEurotrophins and CONSEQUENCES. *Mol. Neurobiol*. 2018; 55(4): 2934-51. DOI: 10.1007/s12035-017-0505-7.
8. Liu Z., Wu H., Huang S. Role of NGF and its receptors in wound healing (Review). *Exp. Ther. Med*. 2021; 21(6):599. DOI: 10.3892/etm.2021.10031.
9. Qin X-Y, Wu H-T, Cao C., Loh, Y.P., Cheng Y. A meta-analysis of peripheral blood nerve growth factor levels in patients with schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2017; 22(9):1306-12. DOI: 10.1038/mp.2016.235.
10. Huang E. J., Reichardt L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann. Rev. Neurosci*. 2001; 24: 677-736. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
11. Nico B., Mangieri D., Benagiano V., Crivellato E., Ribatti D. Nerve growth factor as an angiogenic factor. *Microvascular. Research*. 2008; 75:135-41. DOI: 10.1016/j.mvr.2007.07.004.
12. Su Y.-W., Zhou X.-F., Foster B.K., Grills B.L., Xu J., Xian C.J. Roles of neurotrophins in skeletal tissue formation and healing. *J. Cell Physiol*. 2018; 233(3):2133-45. DOI: 10.1002/jcp.25936.
13. Mavlikhanova A.A., Pavlov V.N., Yang B., Kataev V.A., Wang N., Agletdinov E.F. et al. Monosialoganglioside GM1: structure, anti-apoptotic properties and neuroprotection. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2018; 3(5):82-7. (in Russian)
14. Yuan B., Zhang W.-W. Effects of gangliosides on expressions of caspase-3 and NGF in rats with acute spinal cord injury. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2017; 21(24):5843-9. DOI: 10.26355/eur-med_201712_14033.
15. Kolter T. Ganglioside biochemistry. *ISRN Biochem*. 2012; 5:1-36. DOI: 10.5402/2012/506160.
16. Volkhina I.V., Butolin E.G., Danilova L.A. Prospects for the use of sialic acid metabolism indicators in medicine. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(7): 389-95. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-389-395. (in Russian)
17. Scott-Solomon E., Kuruvilla R. Mechanisms of neurotrophin trafficking via Trk receptors. *Mol. Cell Neurosci*. 2018; 91:25-33. doi: 10.1016/j.mcn.2018.03.013.
18. Fahnstock M., Shekari A. ProNGF and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2019; 13:129. DOI: 10.3389/fnins.2019.00129.
19. Vinnikov I.S. Prospects of NGF use in medicine. All-Russian Scientific Forum of Students with International Participation "Student Science - 2022". *Forcipe*, 2022; 5(3):102. (in Russian)
20. Allen S., Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin. Sci. (Lond)*. 2006; 110(2):175-91. DOI: 10.1042/CS20050161.
21. Chiaretti A., Genovese O., Riccardi R., Di Rocco C., Di Giuda D., Mariotti P. et al. Intraventricular nerve growth factor infusion: a possible treatment for neurological deficits following hypoxic-ischemic brain injury in infants. *Neurol. Res*. 2005; 27:741-6. DOI: 10.3390/brainsci3031013.
22. Mustafakulov M., Tukhtaeva S., Seit-Asan L., Murodova M., Mustafakulova N., Saatov T. The effect of NGF on indicators of the antioxidant system in rat brain tissue. *Universum: Chemistry and Biology*. 2021; 9:87.
23. Li R., Li D., Wu C., Ye L., Wu Y., Yuan Y. et al. Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration. *Theranostics*. 2020;

- 10(4):1649-77. DOI: 10.7150/thno.40919.
24. Wang L., Zhang D., Ren Y., Guo S., Li J., Ma S. et al. Injectable hyaluronic acid hydrogel loaded with BMSC and NGF for traumatic brain injury treatment. *Mater. Today Bio.* 2021; 13:100201. DOI: 10.1016/j.mtbio.2021.100201.
25. Wu Y., Wang Z., Cai P., Jiang T., Li Y., Yuan Y. et al. Dual Delivery of bFGF- and NGF-Binding Coacervate Confers Neuroprotection by Promoting Neuronal Proliferation. *Cell Physiol. Biochem.* 2018; 47(3):948-56. DOI: 10.1159/000490139.
26. Hu X., Li R., Wu Y. Thermosensitive heparin-poloxamer hydrogel encapsulated bFGF and NGF to treat spinal cord injury. *J. Cell Mol. Med.* 2020; 24(14):8166-78. DOI: 10.1111/jcmm.15478.
27. Kawasaki H., Goda M., Fukuhara S., Hashikawa-Hobara N., Zamami Y., Takatori S. Nerve growth factor (NGF) has an anti-tumor effects through perivascular innervation of neovessels in HT1080 fibrosarcoma and HepG2 hepatitis tumor in nude mice. *J. Pharmacol. Sci.* 2019; 140(1):1-7. DOI: 10.1016/j.jpsh.2019.02.011.
28. Gostynska N., Pannella M., Rocco M.L., Giardino L., Aloe L., Calzà L. The pleiotropic molecule NGF regulates the in vitro properties of fibroblasts, keratinocytes, and endothelial cells: implications for wound healing. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2020; 318(2):360-71. DOI: 10.1152/ajpcell.00180.2019.
29. Papadopoulos K., Besgen V., Sekundo W. Successful treatment of a pediatric neurotrophic keratopathy with cenergermin. *Cornea.* 2021; 40(4):516-518. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002512.
30. Panova M.S., Panchenko A.S. Markers of damage to the central nervous system in children. The modern state of the problem. *Pediatr.* 2020; 11(3):93-9. DOI: 10.17816/PED11393-99. (in Russian)
31. Pivovarova L., Voznyuk I., Osipova I., Gogoleva E. Nerve growth factor and s100b in blood and cerebrospinal fluid as indicators of the severity of ischemic stroke. *Medical academic journal.* 2019; 19:34-5. DOI: 10.17816/MAJ191S134-35.
32. Wang L., Fan S., Zhao Z., Xu Q. Change of Levels of NGF, ACTH, and AVP in the Cerebrospinal Fluid after Decompressive Craniectomy of Craniocerebral Injury and Their Relationship with Communicating Hydrocephalus. *Evid Based Complement. Alternat. Med.* 2021; 2021:519904. DOI: 10.1155/2021/519904.
33. Tsukurova L.A. Neuroprotective approach to optimization of therapeutic and corrective measures in children with autism spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* 2018; 5(2): 51-6. DOI: 10.17116/jnevro20181185251. (in Russian)
34. Pedre L.L., Fuentes N.P., Gonzalez L.A., McRae A., Sánchez T.S., Lescano L.B., González R.M. Nerve growth factor levels in Parkinson disease and experimental parkinsonian rats. *Brain research.* 2002; 952:122-7. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)03222-5.
35. Pentz R., Iulita M.F., Ducatenzeiler A., Videla L., Benejam B., Carmona-Iragui M. et al. Nerve growth factor (NGF) pathway biomarkers in Down syndrome prior to and after the onset of clinical Alzheimer's disease: A paired CSF and plasma study. *Alzheimers Dement.* 2021; 17(4):605-17. DOI: 10.1002/alz.12229.
36. Turkmen B.A., Yazici E., Erdogan D.G., Suda M.A., Yazici A.B. BDNF, GDNF, NGF and Klotho levels and neurocognitive functions in acute term of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2021; 21(1):562. DOI: 10.1186/s12888-021-03578-4.
37. Malashenkova I.K., Ushakov V.L., Zakharova N.V., Krynsky S.A., Ogurtsov D.P., Hailov N.A. et al. Neuroimmune aspects of schizophrenia with expressed negative symptoms: new markers for diagnosing disease phenotypes. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2021; 6:24-35. DOI: 10.17691/stm2021.13.6.03. (in Russian)
38. 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; 24:5943-50. DOI: 10.12659/MSM.909449.
39. Lin H., Huang H., Yu W., Zhang S., Zhang Y. Nerve growth factor regulates liver cancer cell polarity and motility. *Mol. Med. Rep.* 2021; 23(4):288. DOI: 10.3892/mmr.2021.11927.
40. Bradshaw R.A., Pundavela J., Biarc J., Chalkley R.J., Burlingame A.L., Hondermarck H. NGF and ProNGF: Regulation of neuronal and neoplastic responses through receptor signaling. *Adv. Biol. Regul.* 2015; 58:16-27. DOI: 10.1016/j.jbior.2014.11.003.
41. Bruno F., Arcuri D., Vozzo F., Malvaso A., Montesanto A., Maletta R. Expression and Signaling Pathways of Nerve Growth Factor (NGF) and Pro-NGF in Breast Cancer: A Systematic Review. *Curr. Oncol.* 2022 Oct 27; 29(11):8103-20. DOI: 10.3390/currncol29110640.
42. Kumar A., Raza K., Nag T.C., Srivastava A., Sehgal R. Localization and hypersecretion of nerve growth factor in breast phyllodes tumors: Evidence from a preliminary study. *Cancer Rep. (Hoboken).* 2021; 4(1):e1300. DOI: 10.1002/cnr2.1300.
43. Jiang J., Bai J., Qin T., Wang Z., Han L. NGF from pancreatic stellate cells induces pancreatic cancer proliferation and invasion by PI3K/AKT/GSK signal pathway. *J. Cell Mol. Med.* 2020; 24(10):5901-10. DOI: 10.1111/jcmm.15265.
44. Wan C., Yan X., Hu B., Zhang X. Emerging Roles of the Nervous System in Gastrointestinal Cancer Development. *Cancers (Basel).* 2022; 14(15):3722. DOI: 10.3390/cancers14153722.
45. Blondy S., Christou N., David V., Verdier M., Jauberteau M.-O., Mathonnet M., Perraud A. Neurotrophins and their involvement in digestive cancers. *Cell Death. Dis.* 2019; 10(2):123. DOI: 10.1038/s41419-019-1385-8.
46. Griffin N., Gao F., Jobling P., Oldmeadow C., Wills V., Walker M.M., Faulkner S., Hondermarck H. The neurotrophic tyrosine kinase receptor 1 (TrkA) is overexpressed in oesophageal squamous cell carcinoma. *Pathology.* 2021; 53(4):470-7. DOI: 10.1016/j.pathol.2020.08.009.
47. Vinnikov I.S., Volkhina I.V. NGF in oncology. [Sbornik nauchnykh trudov III Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Sovremennye dostizheniya khimiko-biologicheskikh nauk v profilakticheskoy i klinicheskoy meditsine»]. St. Petersburg; 2022:229-233. (in Russian)
48. Yaman I., Çobanoğlu D. A., Xie T., Ye Y., Amit M. Advances in understanding cancer-associated neurogenesis and its implications on the neuroimmune axis in cancer. *Pharmacol. Ther.* 2022; 239:108199. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108199.
49. Song H., Wu T., Yang X., Li Y., Ye Y., Li B. et al. Surface Modification with NGF-Loaded Chitosan/Heparin Nanoparticles for Improving Biocompatibility of Cardiovascular Stent. *Stem. Cells Int.* 2021; 2021:9941143. DOI: 10.1155/2021/9941143.
50. Liu C., Li X., Zhao Q., Xie Y., Yao X., Wang M., Cao F. Nanofibrous bicomponent scaffolds for the dual delivery of NGF and GDNF: controlled release of growth factors and their biological effects. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2021; 32(1):9. DOI: 10.1007/s10856-020-06479-2.
51. Wu Q., Xiang Z., Ying Y., Huang Z., Tu Y., Chen M. et al. Nerve growth factor (NGF) with hypoxia response elements loaded by adeno-associated virus (AAV) combined with neural stem cells improve the spinal cord injury recovery. *Cell Death. Discov.* 2021; 7(1):301. DOI: 10.1038/s41420-021-00701-y.
52. Obeidat A.M., Donner A., Miller R.E. An update on targets for treating osteoarthritis pain: NGF and TRPV1. *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol.* 2020; 6(3):129-45. DOI: 10.1007/s40674-020-00146-x.
53. Wise B.L., Seidel M.F., Lane N.E. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021; 17(1):34-46. DOI: 10.1038/s41584-020-00528-4.
54. Liu P., Li S., Tang L. Nerve Growth Factor: A Potential Therapeutic Target for Lung Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(17):9112. DOI: 10.3390/ijms22179112.
55. Krüttgen A., Schneider I., Weis J. The dark side of the NGF family: neurotrophins in neoplasias. *Brain Pathol.* 2006;16(4):304-10. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2006.00037.x.
56. Molloy N.H., Read D.E., Gorman A.M. Nerve growth factor in cancer cell death and survival. *Cancers (Basel).* 2011; 3(1):10-30. DOI: 10.3390/cancers3010510.
57. Warrington R.J., Lewis K.E. Natural antibodies against nerve growth factor inhibit in vitro prostate cancer cell metastasis. *Cancer Immunol. Immunother.* 2011; 60(2):187-95. DOI: 10.1007/s00262-010-0934-x.
58. Sara S., Mohammad K., Nader S., Maryam I., Marzieh S., Elham J., Neda S. Using the NGF/IL-6 ratio as a reliable criterion to show the beneficial effects of progesterone after experimental diffuse brain injury. *Heliyon.* 2020; 6(4):e03844. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.

- e03844.
59. Bjorling D.E., Beckman M., Clayton M.K., Wang Z.Y. Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone. *Neuroscience*. 2002; 110(1):155-67. DOI: 10.1016/s0306-4522(01)00568-1.
 60. Zhao Y., Mao X., Wang H., Gan L., Zhang S., Gong P., Lin X. The influence of electronic acupuncture at a specific frequency in facilitating the passage of NGF through the blood-brain barrier and its effect on learning and memory in MCAO/R rats. *J. Integr. Neurosci.* 2022; 21(3):79. DOI: 10.31083/j.jin2103079.
 61. Obianyo O., Ye K. Novel small molecule activators of the Trk family of receptor tyrosine kinases. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1834(10):2213–8.
 62. Seredenin S.B., Gudasheva T.A. The development of a pharmacologically active low-molecular mimetic of the nerve growth factor. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015; 115(6):63-70. DOI: 10.17116/jnevro20151156163-70. (in Russian)
 63. Delnietis I., Leidinger B. A 10-year follow-up of asymptomatic Charcot hip joints caused by CIPA syndrome (congenital insensitivity to pain with anhidrosis) with failure of any surgical reconstructive treatment. *J. Surg. Case Rep.* 2019; 2019(5):rjz154. DOI: 10.1093/jscr/rjz154.
 64. Minde J.K. Norrbottnian congenital insensitivity to pain. *Acta Orthop. Suppl.* 2006; 77(321):2-32.