

*Захарова Л.Н., Ковалев В.В.*

## Нейротрофические факторы как маркеры поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных (обзор литературы)

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург

*Zakharova L.N., Kovalev V.V.*

### Neurotrophic factors as markers of defeat of the central nervous system at premature newborns

#### Резюме

Статья посвящена обзору актуальной проблемы в неонатологии: развитию гипоксического поражения центральной нервной системы у детей с экстремально низкой массой тела, освещены последние данные о нейротрофических факторах, которые являются ранними маркерами поражения головного мозга.

**Ключевые слова:** нейротрофические факторы, новорожденные с экстремально низкой массой тела, гипоксическое поражение центральной нервной системы

#### Summary

Article provides an overview of current issues in a neonatology: the development of hypoxemic defeat of the central nervous system in children with extremely low birth weight, the report of the latest figures on neurotrophic factors which are early markers of brain damage.

**Keywords:** neurotrophic factors, newborn bodies with extremely low weight, hypoxemic defeat of the central nervous system

Проблема выхаживания глубоко недоношенных детей — одна из наиболее актуальных в медицине. Дети, родившиеся преждевременно занимают особое место среди новорожденных. У таких детей в 10 раз чаще встречаются различные пороки развития, недоношенные младенцы погибают в неонатальном периоде в десятки раз чаще, чем доношенные, у них значительно выше процент инвалидизации и развития хронической патологии. Все это дает основание считать, что недоношенность является не только медицинской, но и серьезной социальной проблемой.

Недоношенность занимает 60--70% в структуре ранней неонатальной смертности. В крупных мировых перинатальных центрах с высоким уровнем оказания помощи около 85% младенцев с очень низким весом при рождении выживают и выписываются домой [1, 2]. Однако эти успехи создали в свою очередь и новые проблемы, связанные с последующими тяжелыми отклонениями в состоянии здоровья и развитии этих детей. Выживаемость детей с экстремально низкой массой тела возрастает год от года, и это определяет изменение подходов к наблюдению за ними с целью снижения частоты инвалидизации, которая у недоношенных в 22 раза выше, чем детей, рожденных в срок.

Структура патологии у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших реанимацию, изменяется в зависимости от со-

вершенствования методов интенсивной терапии. Использование сурфактанта, оптимальные режимы ИВЛ позволили уменьшить тяжесть синдрома дыхательных расстройств и частоту бронхолегочной дисплазии [3]. По данным исследования, проведенного в Новой Зеландии, бронхолегочная дисплазия выявлена почти у 40% выживших новорожденных с очень низкой массой тела, причем ее частота была обратно пропорциональна массе тела при рождении [4]. Применение методов интенсивной терапии в периоде новорожденности повысило шансы на выживание детей с тяжелыми поражениями ЦНС. Перинатальные гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных детей различного гестационного возраста (ГВ) и их последствия представляют собой одну из наиболее значимых проблем современной медицины. У новорожденных, рожденных в срок, они наблюдаются в 15–30%, а у недоношенных новорожденных, включая детей с экстремально низкой массой тела, — в 40–60% [5, 6]. По данным литературы частота неблагоприятного неврологического исхода при тяжелых кровоизлияниях в мозг и перивентрикулярных лейкомаляциях (ПВЛ) у выживших детей составляет от 38% до 74% [4]. Наибольшая частота поражений ЦНС у недоношенных детей связана с гипоксически-ишемическими и геморрагическими повреждениями мозга, которым эти дети особенно

подвержены в силу анатомо-физиологических особенностей. Среди перинатальных поражений мозга прогностически значимы перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и пери-интравентрикулярные кровоизлияния (ПИВК). Катамнестически неблагоприятными поражениями нервной системы являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 3-4 степени и кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции (при ВЖК 3 степени частота инвалидизации составляет 45%, при ВЖК-4 –86%, при сочетании ВЖК и ПВЛ-78%) [7]. Кроме того, ВЖК III- IV степени ассоциируются с высоким риском развития ДЦП [8, 9]. Причины столь частой инвалидизации при массивных ВЖК включают ишемическое повреждение перивентрикулярной ткани стенками резко расширенного желудочка с развитием отека мозговой ткани, острым развитием внутречерепной гипертензии; с другой стороны, длительно сохраняющаяся постгеморрагическая вентрикуломегалия пролонгирует сроки ишемизации мозговой паренхимы [5]. В дальнейшем у них могут сформироваться такие тяжелые заболевания, как детский церебральный паралич (ДЦП), симптоматические формы эпилепсии, органические формы слабоумия и др. [10, 11, 14]. Доказано, что даже среди крайне незрелых новорожденных с экстремально низкой массой тела выживаемость может достигать 70-80%.

Известно, что дети, родившиеся недоношенными, подвергаются высокому риску развития различных осложнений, нарушающих качество их жизни в неонатальном и последующих периодах, большую часть которых можно предотвратить или купировать [11, 12, 13, 14, 15]. Согласно обзору Doyle и соавт. [16], свыше половины детей с крайне низкой массой тела при рождении за первые 1-2 года жизни несколько раз поступают в стационар. Частота повторных госпитализаций в данной группе в 2-3 раза выше, чем в группе детей с нормальной массой тела при рождении. Проспективное исследование, проведенное группой шведских ученых, показало, что родители детей, рожденных на сроке гестации менее 26 недель, часто обращались за медицинской помощью и тогда, когда дети становились старше (в возрасте 10-12 лет обращаемость составила 67% по сравнению с 22% в контрольной группе) [17]. Частой патологией среди недоношенных являются заболевания органов дыхания и органа зрения. Ретинопатия недоношенных остается одним из самых частых заболеваний среди детей, рожденных до 26 недель гестации. Частота развития слепоты или тяжелых нарушений зрения среди глубоко недоношенных зависит от гестационного возраста и составляет 1-2% при сроке гестации 26-27 недель и 4-8% при сроке менее 25 недель [17]. Миопия и гиперметропия отмечаются впоследствии как минимум у четверти детей, рожденных до 28 недель гестации [18].

Частота хронической патологии легких у больных БЛД в катамнезе равна 50% [19].

Несмотря на впечатляющие успехи перинатологии, частота поражений ЦНС у детей снижается незначительно. Основными патогенетическими факторами повреждения мозга являются гипоксия-ишемия, травматическое

воздействие и внутриутробное инфицирование. При этом церебральная ишемия является самой частой формой патологии мозга у детей раннего возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС.

В последние два десятилетия актуальность проблемы прогнозирования перинатальных гипоксических поражений мозга у новорожденных различного гестационного возраста стала более очевидной, в связи с ростом числа детей, родившихся раньше срока и увеличением их выживаемости, благодаря развитию неонатологии.

Важнейшими задачами для специалистов перинатальной медицины на сегодняшний день являются разработка методов комплексной диагностики перинатальной церебральной гипоксии-ишемии, начиная с антенатального периода с оценкой состояния нервной системы плода и новорожденного и определения критериев по будущему психомоторному развитию, а также создание эффективной системы комплексной нейрореабилитации, включающей эффективную медикаментозную церебропротекцию. Среди медицинских аспектов, влияющих на прогноз недоношенного ребенка, следует в первую очередь выделить перинатальные поражения ЦНС. Но даже легкая степень поражения головного мозга у недоношенных детей может привести к различным отклонениям в развитии ЦНС.

Неврологическая картина у новорожденных детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС во многом зависит от степени зрелости мозга, тяжести его повреждения, сопутствующих заболеваний [20, 21, 22]. При этом клиническая картина не всегда отражает истинную тяжесть состояния и степень поражения ЦНС. Поэтому остается актуальной проблема поиска маркеров поражения нервной ткани для оценки степени тяжести поражения ЦНС [20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. К числу потенциальных предикторов и маркеров отнесены нейроспецифические белки, в частности нейроспецифический белок S100b, а также различные нейротрофические факторы (НТФ) [13, 31, 32], что позволяет наиболее рано прогнозировать исходы перинатального поражения ЦНС. Нейроспецифические белки – это белки, которые являются тканеспецифическими для нервной системы и гистогенетически относятся к нейроэпителиальной ткани, т.е. нейронам и глиальным компонентам нервной системы [20, 24, 33]. Нейротрофические факторы относятся к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост, дифференцировку и сохранение нейронов центральной и периферической нервной систем. В зрелом возрасте же НРФ защищают нейрональные структуры от травматического, гипоксического, ишемического и других повреждений. Главным можно считать их участие в контроле процессов физиологического развития нейронов, сохранении структурной и функциональной целостности нервных или глиальных клеток. Интерес вызывает выделенный из головного мозга нейротрофический фактор (BDNF), отвечающий за пролиферацию, жизнеспособность и дифференцировку нейронов. Он контролирует экспрессию дофаминовых рецепторов D3, аномалия которой имеется при ряде заболеваний с нарушениями

когнитивных функций, что позволяет использовать его в качестве контроля за ними [31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41].

Нейротрофические факторы (фактор, выделенный из головного мозга — BDNF, глиальный нейротрофический фактор — GDNF, нейротрофины 3 и 4, фактор роста нервов — NGF, нейротрофический фактор из пигментного эпителия глаза — PEDF и др.) являются регуляторами пролиферации и дифференцировки нейронов и других клеток, источником которых служит нейроэктодерма [40, 42, 43]. Они поддерживают жизнеспособность клеток нервной системы. Для НТФ более характерно усиление регенерации поврежденных нервов, для BDNF — поддержка выживаемости нейронов, для GDNF — стимуляция выживания нейронов среднего мозга [40, 44, 45, 46, 47, 48]. Все три белка являются низкомолекулярными, синтезируемыми преимущественно нейронами мозга человека и животных, особенно интенсивно в периоде эмбриогенеза во второй половине беременности [11, 50]. Многочисленными исследованиями на животных была продемонстрирована их роль в эмбриогенезе и постнатальном периоде как факторов дифференцировки, созревания и поддержания выживаемости клеток периферической и центральной нервной системы [12, 13, 15, 49, 50, 51]. Проводилось изучение экспрессии нейротрофических факторов в эмбриональном мозге человека 5-9 недель гестации методом гибридизации ДНК-РНК на нитроцеллюлозном фильтре. Исследования показали, что на данном этапе эмбриогенеза экспрессируются лишь 3 нейротрофических фактора: BDNF, NT-3, NT-4/5 в количестве, детектируемом с помощью данного метода. Экспрессия остальных факторов нервной ткани либо отсутствует в данный период, либо ее уровень находится за пределами чувствительности ДНК-РНК гибридизации [52, 53, 54].

В настоящее время известно [55, 56, 57], что нейрогенез происходит не только в эмбриональном и раннем постнатальном периоде, но и у взрослого человека и млекопитающих (преимущественно в субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине), следовательно, НТФ синтезируются и в мозге взрослых особей. Вновь образованные нейроны необходимы, в частности, для развития процессов памяти и обучения [12, 31, 36, 40, 58]. Для ростовых цитокинов характерно участие в пролиферативной и апоптозной реакциях, обеспечивающих непрерывный физиологический процесс освобождения от «отработавших» или дефектных клеток с одновременным воспроизведением жизнеспособных [7, 59, 60].

В настоящее время ведется поиск ранних маркеров повреждения головного мозга, исследуются возможные пути защиты от повреждающих агентов, а также способы активации репаративных процессов.

При ишемии ЦНС нейроны экспрессируют различные факторы роста нервной ткани (ФРНТ). Интранатальная асфиксия приводит к повышению уровня мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) и снижению уровня фактора роста нервов (ФРН) в цереброспинальной жидкости у новорожденных. При ишемическом повреждении головного мозга МНТФ препятствуют гибели

нейронов. Действие факторов роста нервной ткани представляется как результат активации механизмов восстановления, регенерации и мобилизации компенсаторных возможностей нервных клеток. Доказано, что ФРНТ регулируют метаболизм, пролиферацию и дифференцировку развивающихся клеток, способствуют сохранению зрелых нейронов центральной и периферической нервной системы, способствуют регенерации нейронов при их повреждении. Наиболее активно в настоящее время изучается роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF) — основной индуктор ангиогенеза, а также нейрональной пролиферации, координатор роста сосудов и нейронных сетей, обладающий нейропротективными свойствами. VEGF продуцируется клетками, находящимися в тесной близи к эндотелиальным клеткам, такими как кардиомиоциты во время активного ангиогенеза капилляров во время развития и неонатального роста. Экспрессия VEGF регулируется гипоксией, он индуцирует плейотропные реакции. Уровень экспрессии VEGF прогрессивно уменьшается после рождения и минимален в большинстве тканей взрослых, за исключением мест активного ангиогенеза, таких как яичники, матка и кожа. Многие ученые считают, что сосудистый эндотелиальный фактор роста включен в цепи патогенеза некоторых неврологических заболеваний. В дополнение к его роли в процессах ангиогенеза, было показано, что VEGF напрямую воздействует на нейрональные и глиальные клетки, посредством активации VEGF-рецепторов.

Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) рассматривается как ключевой фактор дифференцировки для развивающихся нейронов и глиальных клеток. Внутриклеточное существование CNTF позволяет предположить, что фактор является повреждение-ассоциированной молекулой, обеспечивающей трофику и поддержку нейронов после повреждения. Функционально CNTF обнаруживает свойства фактора выживания и дифференцировки для клеток нервной системы. Также обнаружено действие CNTF как фактора нейрональной дифференцировки. Факторы роста нервной ткани оказывают нейротрофическое влияние, что позволяет при относительной простоте эксперимента продемонстрировать восстановление функций, нарушенных при различных заболеваниях ЦНС. Расширение возможностей лабораторно-инструментальных исследований объясняет возрастающий научный интерес к факторам роста нервной ткани. Таким образом, настоящий период изучения факторов роста нервной ткани требует детального анализа и осмысления накопленных экспериментальных данных для возможности прогнозирования неврологических исходов перинатального поражения ЦНС [61]. ■

*Захарова Л.Н. — очный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Ковалев В.В. — д.м.н., проф., директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург.; Автор, ответственный за переписку — Захарова Л.Н., 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1., 13z1985@yandex.ru*

## Литература:

1. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, Sutton SR. Annual summary of vital statistics. *Pediatrics* 2008; 121: 788-801.
2. Tyson J, Prarikh N, Langer J, Green C, Higgins R. Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358:1672-1681.
3. Ефремова Н.М. Роль «отдаленных последствий ишемии» (нейротрофической дисфункции, аутоиммунной и воспалительной реакций) в патогенезе ишемического инсульта. Дис. канд. мед. наук М 2003; 217.
4. Darlow BA, Cust AE, Donoghue DA. Improved outcomes for very low birth weight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 23-28.
5. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Трида -Х 2001; 640.
6. Володин Н. Н. Национальное руководство по неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2007; 848.
7. Шимонович М.М. Перивентрикулярное кровоизлияние и ишемия у недоношенных детей. Из книги «Недоношенность». М.: Медицина 1991.
8. Ment LR, Bada HS, Barnes P., et al Practice parameter: Neuroimaging of the neonate; Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice committee of the Child Neurology Society *Neurology* 2002; 58: 1726-1738.
9. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни. Методические рекомендации. М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава» 2007; 88.
10. Федорова Л. А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Автореф. дисс. канд. мед. наук СПб 2003; 21.
11. Wiesmann M., Missler U., Hagenstrum H., Gottman D. S100 protein concentrations after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 1155-1160.
12. Woo N.H., Lu B. Regulation of cortical interneurons by neurotrophins: from development to cognitive disorders. *Neuroscientist* 2006; 12: 43-56.
13. Zimmer DB., Cornwall E.H., Landar A., Song W. The S-100 family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-421.
14. Caldwell M.A., He X., Wilkie N., Pollak S., Marshall G., Wafford K.A., Svendsen C.N. Growth factors regulate the survival and fate of cells derived from human neurospheres. *Nat. Biotechnol* 2001; 19: 475-479.
15. Howard L., Weiner M.D. The pole of growth factors receptors in central nervous system development and neoplasia. *Neurosurgery* 1995; 37: 179-193.
16. Doyle LW, Ford G, Davis N. Health and hospitalizations after discharge in extremely low birth weight infants. *Semin Neonatol* 2003; 8: 137-145.
17. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10 to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective followup study. *Pediatrics* 2006; 118: 1466-1477.
18. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002; 109: 12-18.
19. La Pine T.R., Jackson J.C., Bennett F.C. Outcome of Infants Weighing Less Than 800 Grams at Birth: 15 Years' Experience. *Pediatrics* 1995; 96: 479-483.
20. Баканов М.И., Алатырцев В.В., Подкопаев В.Н. Креатинкиназа-ВВ и нейронспецифическая енолаза в церебральной жидкости у новорожденных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы. *Педиатрия* 1999; 2: 4-8.
21. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., Волобуев В.С. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2006; 4: 41-46.
22. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина; 1997; 352.
23. Баканов М.И., Алатырцев В.В., Гончарова О.В., Дидманидзе Т.Д. и др. Клинико-диагностическое значение енолазы и основного белка миелина у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС. *Российский педиатрический журнал* 2003; 4: 19-23.
24. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Хачатрян А.В., Хохлов А.П., Навасардянц Д.Г. Изменение содержания нейронспецифических белков нейронспецифической енолазы, лейцин-аминопептидазы и цитохрома. *Педиатрия* 1998; 5: 15-19.
25. Naan E.H., Nys G.M., Van Zandvoort M.J. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 559-564.
26. Moroney J.T., Bagiella E., Tatemichi T.K. et al. Dementia after stroke increased the risk of long-term stroke recurrence. *Neurology* 1997; 48: 1317-1325.
27. Nys G.M., van Zandvoort M.J., de Kort P.L., van der Worp H.B. et al. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurology* 2005; 8: 821-827.
28. O'Brien J.T. Vascular Cognitive Impairment. *Neurology* 2004; 63: 1618-1623.
29. Payton A., Gibbons L., Davidson Y. et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population. *Mol Psychiat* 2005; 10: 1133-1139.
30. Zimmer D.B., Cornwall E.H., Landar A., Song W. The S-100 family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-421.
31. Alonso M., Bekinschtein P., Cammarota M. et al. Endogenous BDNF is required for long-term memory formation in the rat parietal cortex. *Learn Mem* 2005; 12: 504-510.
32. Poletaev A.B., Morozov S.G., Gnedenko B.B. et al. Serum anti-S100b, anti-GFAP and anti-NGF autoantibodies of Ig G class in healthy persons and patients with mental neurological disorders. *Autoimmunity* 2000; 32: 33-38.
33. Hack Fanoroff A. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990s. *Seminars in neonatology* 2000; 5: 89-106.
34. Berton O., McClung C.A., Dileone R.J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006; 311: 864-868.
35. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 2004; 22: 123-131.
36. Шерстнев В.В., Сторожева З.И., Прошин А.Т. и др. Влияние пептидных фрагментов фактора HLLDF, обладающих про- и антиапоптотическим действием на процессы обучения и памяти. Международная конференция «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», 11-я: Труды. Ялта Гурфуз 2003; 344-345.
37. Cirulli F., Berry A., Chiarotti F., Alleve E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus maze. *Hippocampus*

- 2004; 14: 802-807.
38. Demster E., Touloupoulou T., McDonald C. et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet* 2005; 134: 73-75.
  39. Kalueff A.V., Avgustinovich D.F., Kudryavtseva N.N., Murphy D.L. BDNF in anxiety and depression. *Science* 2006.
  40. Linnarsson S., Bjorklund A., Emfors P. Learning deficits in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 2581-2587.
  41. Mattson M.P., Maudsley S., Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004; 27: 589-594.
  42. Demster E., Touloupoulou T., McDonald C. et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet* 2005; 134: 73-75.
  43. Хаджиева М.Х. Аутоиммунные механизмы формирования дисциркуляторной энцефалопатии и превентивная нейротропная глидином (клиническое, иммунологическое и цитохимическое исследование): Дис. канд. мед. наук. Москва 2001; 137.
  44. Шерстнев В.В., Грудень М.А., Скворцова В.И., Таболин В.А. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функций мозга. *Вестн РАМН* 2002; 3: 48-52.
  45. Hermann M., Vos P., Wunderlich M. T. et al. Release of glial tissue specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S100 and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000; 31: 2670-2677.
  46. Hermann M., Ehrenreich H. Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21: 177-190.
  47. Monteggia L.M., Barrot M., Powell C.M. et al. Essential role of brain derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10827-10832.
  48. Moroney J.T., Bagiella E., Tatemichi T.K. et al. Dementia after stroke increased the risk of long-term stroke recurrence. *Neurology* 1997; 48: 1317-1325.
  49. Lachyankar M.B., Condon P.J., Quesenberry P.J., Litofsky N.S., Recht L.D., Ross A.H. Embryonic precursor cells that express Trk receptors: induction of different cell fates by NGF, BDNF, NT-3 and CNTF. *Exp Neurol* 1997; 144: 350-360.
  50. Maisonnier P.C., Bellusio L., Friedman B., Alderson R.F., Wiegand S.J., Furth M.E., Lindsay R.M., Yancopoulos G.D. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system; parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron* 1990; 5: 501-509.
  51. Барашнев Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях. *Акуш. и гин.*, 2000; 5: 39-42.
  52. MacLennan A.J., Vinson E.N., Marks L., McLaurin D.L., Pfeifer M., Lee N. Immunohistochemical localization of ciliary neurotrophic factor receptor alpha expression in the rat nervous system. *J Neurosci* 1996; 16: 621-630.
  53. Mikaelis A., Livet J., Westphal H., De Lapeyriere O., Errfors P. A dynamic regulation of GDNF-family receptors correlates with a specific trophic dependency of cranial motor neuron subpopulations during development. *Europ J Neurosci* 2000; 12: 446-456.
  54. Sanchez M.P., Silos-Santiago I., Frisen J., He B., Lira S.A., Barbacid M. Renal agenesis and the absence of enteric neurons in mice lacking GDNF. *Nature* 1996; 382: 70-73.
  55. Francia N., Cirulli F., Chiarotti F. et al. Spatial memory deficits in middle-aged mice correlate with lower exploratory activity and a subordinate status: role of hippocampal neurotrophins. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 711-728.
  56. Грудень М.А., Дектярев Д.Н., Шумова Е.А. и др. Аутоантитела к нейротрофическим факторам и перинатальные нарушения деятельности мозга у детей. *Вестн РАМН* 1998; 1: 287.
  57. Monteggia L.M., Barrot M., Powell C.M. et al. Essential role of brain derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10827-10832.
  58. Cirulli F., Berry A., Chiarotti F., Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus maze. *Hippocampus* 2004; 14: 802-807.
  59. Луценко С.В., Корженевский Д.А., Северин С.Е. Плейотрофин — мультипотентный фактор роста. Биологическая роль и клинический потенциал. *Мол мед* 2003; 1: 37-40.
  60. Vila N., Castillo J., Davalos A. et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 2325-2329.
  61. Одиак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. Санкт-Петербург 2005; 9.