



Вовлечённость нейротрофинов в патогенез болезни Паркинсона

Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Болезнь Паркинсона — второе по распространённости нейродегенеративное заболевание, связанное с прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов чёрной субстанции. К моменту появления первых симптомов заболевания и соответственно возможности его диагностики происходит потеря 50–60 % дофаминергических нейронов чёрной субстанции и снижение уровня дофамина в стриатуме на 70–80 %. Современная фармакотерапия болезни Паркинсона всё ещё остаётся преимущественно симптоматической и направлена на компенсацию дефицита дофамина в ЦНС. В связи с этим актуально создание новых противопаркинсонических средств, способных как замедлять нейродегенерацию, так и стимулировать нейрогенез. Белки семейства нейротрофинов являются эндогенными нейропротекторами, а также активируют репаративные процессы в повреждённой нервной ткани. В настоящем обзоре суммированы данные литературы о связи нейротрофинов с патогенезом болезни Паркинсона и об их антипаркинсоническом потенциале.

Ключевые слова: нейротрофины; NGF; BDNF; NT-3; NT-4; болезнь Паркинсона

Для цитирования:

Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л. Вовлечённость нейротрофинов в патогенез болезни Паркинсона. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):9–16. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-9-16>. EDN: WHRWJQ

Поступила: 03.11.2025. **В доработанном виде:** 03.12.2025. **Принята к печати:** 20.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Involvement of neurotrophins in the pathogenesis of Parkinson's disease

Polina Yu. Povarnina, Tatiana A. Gudashева, Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease, associated with the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. By the time the first symptoms of the disease appear and, accordingly, the possibility of its diagnosis arises, 50–60 % of dopaminergic neurons in the substantia nigra are lost, and the dopamine level in the striatum decreases by 70–80 %. Modern pharmacotherapy for Parkinson's disease is still predominantly symptomatic and aimed at compensating for the dopamine deficiency in the CNS. In this regard, the development of new antiparkinsonian drugs capable of both slowing down neurodegeneration and stimulating neurogenesis is relevant. Proteins of the neurotrophin family are endogenous neuroprotectors and also activate reparative processes in damaged nervous tissue. This review consolidates current literature on the role of neurotrophins in the pathogenesis of Parkinson's disease and evaluates their potential as a therapeutic strategy.

Keywords: neurotrophins; NGF; BDNF; NT-3; NT-4; Parkinson's disease

For citations:

Povarnina PYu, Gudashева TA, Dorofeev VL. Involvement of neurotrophins in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):9–16. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-9-16>. EDN: WHRWJQ

Received: 03.11.2025. **Revision received:** 03.12.2025. **Accepted:** 20.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Болезнь Паркинсона (БП) — второе после болезни Альцгеймера по распространённости нейродегенеративное заболевание. По данным за 2021 год около 12 миллионов людей по всему миру имеют этот диагноз [1]. В основе заболевания лежит прогрессирующая гибель дофаминергических (ДА) нейронов чёрной субстанции, которая приводит к дефициту дофамина в стриатуме и как следствие к развитию двигательных нарушений — тремора, ригидности, брадикинезии, постуральной неустойчивости. Также

часто развиваются и другие симптомы, такие как нарушения сна, депрессия, ухудшение когнитивных функций [2]. Предполагается, что этиология БП связана с взаимодействием генетических и средовых факторов (например, некоторых токсинов) на фоне возрастного снижения функциональных возможностей организма [3].

Основные механизмы патогенеза БП — митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, нарушение функционирования аутофаголизосомной системы деградации внутриклеточных компонентов, агрегация α -синуклеина с образованием нейроток-

сичных фибрилл (телец Леви), нейровоспаление [4]. Повреждение в этих условиях преимущественно ДА-нейронов связано предположительно со спецификой метаболизма дофамина, ассоциированного с высоким уровнем образования активных форм кислорода, что усиливает клеточный стресс в патологических условиях [5].

Современная фармакотерапия БП всё ещё остаётся преимущественно симптоматической и направлена на компенсацию дефицита дофамина в ЦНС. Основными препаратами являются леводопа и её аналоги. Ограниченные возможности такого лечения связаны с тем, что к моменту возникновения первых симптомов заболевания и соответственно возможности его диагностировать уже происходит потеря 50–60 % ДА-нейронов чёрной субстанции и снижение уровня дофамина в стриатуме на 70–80 % [6]. В связи с этим актуальной задачей современной фармакологии является создание новых противопаркинсонических препаратов, способных как замедлять нейродегенеративные процессы, так и способствовать замещению погибших нейронов за счёт стимуляции нейрогенеза.

Одними из основных факторов, способствующих выживанию нейронов, являются белки семейства нейротрофинов, которые у млекопитающих включают фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4) [7]. Нейротрофины поддерживают нормальное функционирование нейронов,

противодействуют клеточному стрессу и апоптозу, участвуют в регуляции нейро- и синаптогенеза [8]. Основные функции нейротрофинов опосредованы специфическими тирозинкиназными Trk рецепторами (TrkA, TrkB, TrkC). NGF взаимодействует с TrkA рецепторами, BDNF и NT-4 — с TrkB, NT-3 активирует все три типа Trk рецепторов, связываясь с наибольшей аффинностью с TrkC [9]. Все нейротрофины взаимодействуют с p75 рецепторами, которые в зависимости от условий опосредуют выживаемость, дифференцировку, синаптическую пластичность или гибель нейронов [7]. Схематично взаимодействие нейротрофинов с рецепторами и активируемые в результате этого взаимодействия пострецепторные сигнальные каскады представлены на рис. 1

Интерес к изучению нейротрофинов как потенциальных средств лечения БП возник в начале 1990-х годов, когда было показано, что BDNF улучшает выживаемость культивируемых ДА-нейронов чёрной субстанции [10, 11]. В данном обзоре представлены литературные данные о связи нейротрофинов с патогенезом БП и об их антипаркинсоническом потенциале.

Нейротрофины и дофаминергическая nigrostriарная система / Neurotrophins and the dopaminergic nigrostriatal system

Показано [12–14], что ДА-нейроны экспрессируют TrkB и TrkC рецепторы, и эта экспрессия выявлена как в стриатуме, так и в чёрной субстанции. BDNF экспрессируется в чёрной субстанции, а также

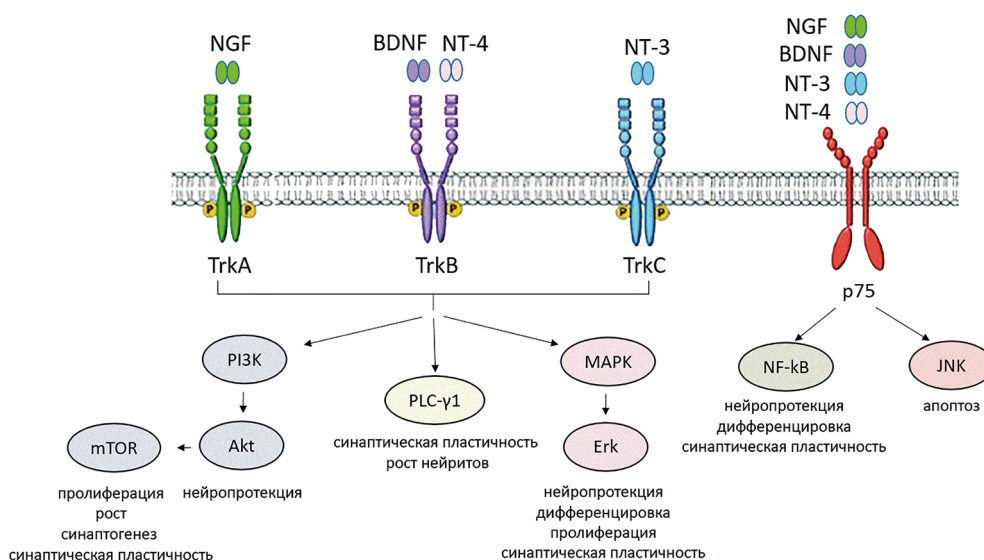


Рис. 1. Взаимодействие нейротрофинов с рецепторами и активируемые в результате внутриклеточные сигнальные каскады

Fig. 1. Neurotrophin signaling: receptor binding and intracellular cascades

Примечания: PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PLCγ1 — фосфолипаза С гамма 1; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; NF-κB — ядерный транскрипционный фактор каппа В; JNK — с-Jun-N-терминальная киназа; mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих; Erk — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами.

Notes: PI3K — phosphatidylinositol-3-kinase; PLCγ1 — phospholipase C gamma; MAPK — mitogen-activated protein kinase; NF-κB — nuclear factor kappa B; JNK — c-Jun N-terminal kinase; mTOR — mammalian target of rapamycin; Erk — extracellular signal-regulated kinase.

антероградно транспортируется в нигростриарные ДА-нейроны из коры, миндалевидного тела и таламуса [15, 16] и является критическим фактором выживания и функционирования этих нейронов. У мышей с нокаутом *bdnf* в среднем мозге наблюдается снижение количества ДА-нейронов в компактной части чёрной субстанции на 23 % по сравнению с животными дикого типа [17]. Нокаут *bdnf* в коре головного мозга мышей ассоциирован с частичной атрофией средних шипиковых нейронов стриатума (сморщенная сома, уменьшенное количество дендритов) в раннем постнатальном возрасте и с гибелью 35 % этих нейронов к возрасту 1 года [15]. BDNF улучшает выживаемость культивируемых ДА-нейронов вентрального среднего мозга крысиных эмбрионов, стимулирует их рост, дифференцировку, а также синтез, высвобождение и обратный захват дофамина [11, 18].

NT-3 и NT-4 также оказывают протекторное действие в отношении ДА-нейронов и регулируют их функции, при этом их эффекты качественно и/или количественно отличаются от эффектов BDNF. Так, на культуре ДА-нейронов вентрального среднего мозга крысиных эмбрионов в условиях бессывороточной среды наиболее выраженный нейропротекторный эффект оказывал NT-4, который увеличивал количество выживших в течение 7 дней нейронов в 6,9 раз в наиболее эффективной концентрации; BDNF в тех же условиях увеличивал число выживших нейронов в 3 раза, NT-3 — в 2,3 раза [19]. Все три нейротрофина увеличивали активность тирозингидроксилазы и содержание дофамина в этой культуре, при этом наибольший эффект проявляли BDNF и NT-4; обратный захват дофамина усиливали BDNF и NT-3, но не NT-4 [19].

Хотя ДА-нейроны не экспрессируют TrkA рецепторы, специфичные для NGF, эти рецепторы экспрессируются холинергическими интернейронами стриатума [20]. В экспериментах *in vitro* были выявлены дофамин-позитивные эффекты NGF. Так, NGF увеличивал активность тирозингидроксилазы в культуре клеток крысиной феохромацитомы линии PC12 [21, 22], стимулировал экспрессию дофаминовых D2-рецепторов в культуре клеток опухоли гипофиза крысы линии GH3 [23]. В культуре нейронов среднего мозга крысиных эмбрионов NGF стимулировал высвобождение дофамина, и этот эффект был опосредован α 75 рецепторами, поскольку блокировался введением антител к этим рецепторам [24]. В пользу антипаркинсонического потенциала NGF свидетельствует и его способность стимулировать экспрессию BDNF в головном мозге [25].

Эффекты нейротрофинов на экспериментальных моделях болезни Паркинсона / Effects of neurotrophins in experimental models of Parkinson's disease

Наиболее хорошо антипаркинсонические эффекты на *in vivo* моделях изучены для BDNF. Нейротрофин оказался эффективен как при профилактическом, так и при лечебном введении. Так, на модели паркин-

сонического синдрома (ПС) на мышцах C57Bl/6, индуцированного 5-дневным внутрибрюшинным (в/б) введением МФТП, BDNF при введении в средний мозг за 2 дня до моделирования ПС практически полностью предотвращал снижение содержания дофамина, гибель ДА-нейронов и накопление α -синуклеина в стриатуме, а на поведенческом уровне противодействовал развитию олигокинезии и ригидности [26]. В данном исследовании дополнительно на культуре клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y, было установлено что BDNF стимулирует аутофагию, ухудшенную в условиях МПТР-индуцированной токсичности, а с использованием ингибитора аутофагии 3-метиладенина (ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы — PI3K) было показано, что нейропротекторный эффект BDNF по крайней мере частично опосредован стимуляцией аутофагии [26]. На близкой модели ПС, индуцированного 7-дневным в/б введением МФТП мышам C57Bl/6, введение в левый желудочек мозга аденовирусного вектора, несущего ген BDNF, за 2 недели до моделирования ПС предотвращало снижение количество ДА-нейронов примерно на 50 % в стриатуме и практически полностью в чёрной субстанции, а также снижение активности комплексов I, II и III дыхательной цепи митохондрий в этих областях мозга, что было показано как по экспрессии специфических маркеров, так и по ферментативной активности [27]. На поведенческом уровне генная терапия BDNF практически полностью противодействовала не только развитию двигательных нарушений, но и ухудшению памяти мышей в тесте распознавания нового объекта [27].

На модели ПС, индуцированного односторонним введением 6-OHDA в стриатум крысам, трансплантация через неделю после моделирования ПС мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, экспрессирующих BDNF, в чёрную субстанцию повреждённого полушария мозга приводила к увеличению размеров сомы ДА-нейронов чёрной субстанции и количества их отростков в стриатуме по сравнению с нелечеными животными, а также к примерно двукратному снижению индуцированных амфетамином ротаций [28]. На этой же модели трансплантация в стриатум модифицированных фибробластов, продуцирующих BDNF, за 2 недели до инъекции 6-OHDA способствовала значительному снижению гибели ДА-нейронов стриатума [29].

Для NGF также была показана активность в условиях экспериментального ПС. Так, на модели ПС, индуцированного введением 6-OHDA в чёрную субстанцию крысам, введение NGF в стриатум непосредственно перед инъекцией токсина приводило к статистически значимому снижению количества амфетамин-индуцированных ротаций и нормализации двигательной активности с терапевтическим эффектом в обоих случаях около 30 %, а также к восстановлению содержания дофамина в стриатуме

и чёрной субстанции с терапевтическим эффектом также около 30 % [30]. Внутривенное введение абсорбированного на наночастицах NGF мышам за 15 минут до или 10 минут после однократного в/б введения МФТП противодействовало снижению двигательной активности и развитию ригидности, причём этот эффект NGF сохранялся как минимум в течение 3 недель [31].

NT-3 на моделях БП проявлял нейропротекторную, DA-позитивную и мнемоторную активность. В условиях экспериментальной БП, вызванной односторонней инъекцией 6-ОНДА в вентральную область покрышки и медиальный пучок переднего мозга, введение животным через 4 недели после токсина в те же области нейрональных стволовых клеток, экспрессирующих NT-3, снижало примерно в два раза количество апоморфин-индуцированных ротаций, а также корректировало ухудшение памяти в водном лабиринте Морриса в сравнении с животными, которым вводили физиологический раствор вместо стволовых клеток [32]. В условиях 8-дневного хронического введения 6-ОНДА в стриатум крысам хроническое введение NT-3 (6 дней до начала и на протяжении введения токсина) в чёрную субстанцию того же полушария приводило к стимуляции метаболизма дофамина в стриатуме, а также к снижению количества амфетамин-индуцированных ротаций, при этом эти эффекты NT-3 были менее выраженными, чем у BDNF в тех же условиях [33]. В то время как BDNF увеличивал уровни метаболитов дофамина 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в стриатуме соответственно на 42 % и на 32 %, NT-3 увеличил только уровень 5-ГИУК на 24 %; BDNF снижал количество амфетамин-индуцированных ротаций на 70 %, а NT-3 только на 50 % [33].

Также у NT-3 была выявлена нейропротекторная активность на модели ПС, индуцированного в/б введением МФТП рыбам *Danio rerio* [34]. Внутримозговое введение NT-3 этим рыбам через сутки после МФТП статистически значимо противодействовало снижению количества DA-нейронов в головном мозге, снижению экспрессии генов тирозингидроксилазы, транспортёра дофамина и BDNF, что сопровождалось улучшением двигательной активности [34].

В доступной литературе не было найдено результатов исследований антипаркинсонической активности NT-4 *in vivo*. Однако есть данные, что NT-4 при внутримозговом введении крысам с 6-ОНДА-индуцированным ПС стимулировал рост волокон нигральных эмбриональных трансплантантов, что приводило к практически полному устранению метамфетамин-индуцированных ротаций [35].

Таким образом, в экспериментах *in vivo* лучше всего изучены антипаркинсонические эффекты BDNF, которые включают защиту DA-нейронов от гибели, стимуляцию их роста и синаптогенеза, стимуляцию

синтеза дофамина, стимуляцию активности дыхательной цепи митохондрий и аутофагии, противодействие накоплению α -синуклеина, а на поведенческом уровне коррекцию двигательных и когнитивных нарушений. Согласно имеющимся данным литературы наиболее близок к BDNF по своим эффектам NT-3, который также защищает DA-нейроны от гибели, стимулирует экспрессию генов дофамина, транспортёра дофамина и BDNF, а также корректирует двигательные и когнитивные нарушения. Для NGF есть лишь небольшое количество данных, свидетельствующих о его нейропротекторной активности на моделях ПС, однако значительно менее выраженной, чем у BDNF.

Нейротрофины как биомаркеры болезни Паркинсона / Neurotrophins as biomarkers of Parkinson's disease

В большом количестве клинических исследований выявлено изменение содержания BDNF в периферической крови и головном мозге людей с БП по сравнению с людьми, не имеющими этого диагноза.

В посмертных исследованиях было установлено, что содержание мРНК BDNF в чёрной субстанции снижено примерно на 70 % у людей с БП по сравнению с людьми, умершими от других причин, причём это снижение было связано не только с гибелью DA-нейронов, но и с уменьшенной на 20 % экспрессией мРНК BDNF оставшимися DA-нейронами по сравнению с нормой [36].

Уровень BDNF при БП снижается и в периферической крови. Так, было показано [37], что содержание BDNF снижено в сыворотке крови у людей с БП, не получавших лечения, в 1,4 раза по сравнению со здоровыми людьми и прямо коррелирует с содержанием транспортёра дофамина в базальных ганглиях. В исследовании [38] было выявлено снижение содержания BDNF в сыворотке крови у людей с БП в 1,6 раз по сравнению со здоровыми людьми, при этом уровень BDNF положительно коррелировал с сохранностью когнитивных функций. Интересно отметить, что в ряде исследований была установлена положительная корреляция между уровнем BDNF в сыворотке крови и стадией заболевания, а также выраженностью моторных нарушений, что предположительно объясняется компенсаторным увеличением экспрессии периферического нейротрофина [39, 40].

Как показал метаанализ 27 рандомизированных клинических исследований, проведённых с 2014 по 2023 годы, физические упражнения при БП способствуют улучшению двигательных функций, что ассоциировано с увеличением экспрессии BDNF в сыворотке крови [41]. Так, 16-недельная функциональная физическая реабилитация приводила у людей с БП к увеличению содержания BDNF в сыворотке крови на 40 % по сравнению с исходным уровнем и значительному снижению выраженности двигательных нарушений [42].

У людей с ранней стадией БП (в среднем 2,7 года с начала появления симптомов) было выявлено сни-

женное содержание NGF по сравнению со здоровыми людьми более чем в 4,5 раза, а у людей с продвинутой стадией БП (в среднем 9,1 лет с начала появления симптомов) снижение содержания NGF по сравнению со здоровыми людьми было статистически незначимым [43]. Вероятно, как и в случае с BDNF, увеличение содержания NGF в периферической крови на продвинутых стадиях БП носит компенсаторный характер. В посмертных исследованиях у людей с БП было выявлено снижение содержания NGF в базальных холинергических ядрах переднего мозга в среднем на 68 % по сравнению с людьми того же возраста, не имеющими данного диагноза [44]. Поскольку холинергические нейроны переднего мозга играют ключевую роль в регуляции когнитивных функций, это свидетельствует о связи когнитивных нарушений, часто наблюдаемых при БП, с дефицитом NGF.

В доступной литературе не обнаружено данных о содержании NT-3 и NT-4 в организме при болезни Паркинсона.

Низкомолекулярные миметики нейротрофинов с антипаркинсонической активностью / Low-molecular-weight neurotrophin mimetics with antiparkinsonian activity

Поскольку нейротрофины в связи со своей белковой природой обладают низкой биодоступностью [45], рядом исследовательских групп разрабатываются их низкомолекулярные миметики. Для некоторых из таких соединений выявлены выраженные антипаркинсонические свойства. Так, природный флавоноид 7,8-дигидроксифлавонон, агонист TrkB рецепторов, при хроническом (профилактическом + лечебном) пероральном введении (12–16 мг/кг в день с питьевой водой) в значительной степени противодействовал гибели DA-нейронов чёрной субстанции и развитию двигательных нарушений на крысиной модели ПС, индуцированного односторонним введением 6-OHDA в стриатум, а также на мышинной модели ПС, индуцированного однократным системным введением МФТП [46]. На мышинной модели ПС, индуцированного 4-недельным введением МФТП, 7,8-дигидроксифлавонон при 4-недельном введении после МФТП (5 мг/кг, перорально) практически полностью предотвращал снижение уровня тирозингидроксилазы в стриатуме и развитие двигательных нарушений, что сопровождалось увеличением активации TrkB рецепторов в этой области [47].

Синтетическое производное 7,8-дигидроксифлавонона соединение CF3CN, обладающее более мощным агонистическим эффектом в отношении TrkB рецепторов, на генетической мышинной модели БП при хроническом пероральном введении (10 мг/кг) увеличивало примерно в два раза количество DA-нейронов чёрной субстанции по сравнению с нелечеными животными, восстанавливало двигательные функции в батарее тестов [48].

Антипаркинсонические эффекты известны также для оригинального дипептидного миметика 4-й

петли NGF соединения ГК-2, сконструированного и синтезированного в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова (в настоящее время ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий») [49]. В экспериментах *in vitro* ГК-2 в концентрациях 10^{-8} – 10^{-5} М защищал клетки феохромоцитомы РС12 крыс от МФТП-индуцированной токсичности [50]. При однократном в/б введении в дозах 0,01–5 мг/кг ГК-2 дозозависимо снижал выраженность галоперидоловой каталепсии у крыс в 1,5–15 раз по сравнению с контрольной группой, при этом максимальный эффект наблюдался в дозах 0,5 и 1 мг/кг [51]. Этот эффект ГК-2 сохранялся после перорального введения в дозе 10 мг/кг. Однократная инъекция ГК-2 (1 мг/кг, в/б) мышам за 24 ч до введения МФТП (30 мг/кг, в/б) предотвращала снижение двигательной активности в тесте «открытое поле», с эффектом 30 % от максимально возможного [51]. На крысиной модели ПС, индуцированного односторонней инъекцией 6-OHDA в стриатум, ГК-2 (1 мг/кг, в/б, хронически) практически полностью противодействовал развитию апоморфин-индуцированных ротаций [51].

Таким образом, низкомолекулярные системно-активные миметики нейротрофинов перспективны в качестве потенциальных средств лечения БП.

Заключение / Conclusion

Возможность диагностики БП появляется лишь на этапе потери 50–60 % DA-нейронов чёрной субстанции, в связи с чем симптоматическая терапия, направленная на компенсацию дофамина, является недостаточной. Актуальной задачей современной фармакологии является создание новых противопаркинсонических препаратов, способных замедлять нейродегенеративные процессы. Белки семейства нейротрофинов (NGF, BDNF, NT-3 и NT-4) являются эндогенными нейропротекторами, стимулируют нейро- и синаптогенез и в целом поддерживают пластичность мозга. В клинических исследованиях выявлена ассоциация БП со снижением содержания нейротрофинов в головном мозге и в периферической крови. В экспериментах на *in vivo* моделях БП было показано, что нейротрофины увеличивают выживаемость DA-нейронов, стимулируют синтез и высвобождение дофамина, корректируют митохондриальную дисфункцию, стимулируют аутофагию, а на поведенческом уровне нормализуют двигательные нарушения.

Антипаркинсонический потенциал наиболее хорошо изучен для BDNF, однако NT-3 и NT-4 могут оказаться не менее перспективными в качестве основы для создания потенциальных лекарственных средств. NGF, хотя и не оказывает прямого влияния на DA-нейроны, может опосредованно увеличивать их выживаемость и стимулировать синтез дофамина,

в связи с чем также заслуживает внимания в аспекте разработки новых средств фармакотерапии. Антипаркинсонический потенциал нейротрофинов обусловлен также тем, что они играют важную роль в поддержании когнитивных функций и эмоционального статуса [52]. Эти их функции могут быть полезны в отношении депрессии и когнитивных нарушений, которые часто развиваются при БП.

Проблема низкой биодоступности нейротрофинов может быть решена с помощью создания их низкомолекулярных миметиков. Несколько таких соединений продемонстрировали антипаркинсоническую активность на *in vivo* моделях БП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FGFG-2025-0008).

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors of this article have confirmed that they have no conflicts of interest to disclose.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

This work was conducted under the government contract of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FGFG-2025-0008).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Поварнина Полина Юрьевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: povarnina-pyu@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
РИНЦ SPIN-код: 5498-6724

Гудашева Татьяна Александровна — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
РИНЦ SPIN-код: 4970-0006

Polina Yu. Povarnina — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Leading Research Scientist of the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: povarnina-pyu@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
РИНЦ SPIN-код: 5498-6724

Tatiana A. Gudasheva — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, RAS corresponding member, Head of medicinal chemistry department Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
RSCI SPIN code: 4970-0006

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
RSCI SPIN code: 3237-7268

Список литературы / References

- Luo Y, Qiao L, Li M, et al. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Aging Neurosci.* 2025 Jan 10;16:1498756. doi: 10.3389/fnagi.2024.1498756.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- Stefani A, Pierantozzi M, Cardarelli S, et al. Neurotrophins as Therapeutic Agents for Parkinson's Disease; New Chances From Focused Ultrasound? *Front Neurosci.* 2022 Mar 25;16:846681. doi: 10.3389/fnins.2022.846681.
- Chmielarz P, Saarma M. Neurotrophic factors for disease-modifying treatments of Parkinson's disease: gaps between basic science and clinical studies. *Pharmacol Rep.* 2020 Oct;72(5):1195-1217. doi: 10.1007/s43440-020-00120-3.
- Watanabe H, Dijkstra JM, Nagatsu T. Parkinson's Disease: Cells Succumbing to Lifelong Dopamine-Related Oxidative Stress and Other Bioenergetic Challenges. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 7;25(4):2009. doi: 10.3390/ijms25042009.
- Гусев Е.И., Блохин В.Е., Вартанов С.А., и др. Разработка ранней диагностики болезни Паркинсона и комплексный экономический анализ эффекта от ее внедрения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(1):9-20. [Gusev EI, Blokhin VE, Vartanov SA, et al. Development of early diagnosis of Parkinson's disease and comprehensive economic analysis of the effect of its implementation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(1):9-20. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro20211210119.
- Skaper SD. Neurotrophic Factors: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2018;1727:1-17. doi: 10.1007/978-1-4939-7571-6_1.
- Ateaque S, Merkouris S, Barde YA. Neurotrophin signalling in the human nervous system. *Front Mol Neurosci.* 2023 Jul 4;16:1225373. doi: 10.3389/fnmol.2023.1225373.
- Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:3-15. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_1.
- Hyman C, Hofer M, Barde YA, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature.* 1991 Mar 21;350(6315):230-2. doi: 10.1038/350230a0.
- Beck KD, Knüsel B, Hefti F. The nature of the trophic action of brain-derived neurotrophic factor, des(1-3)-insulin-like growth factor-1, and basic fibroblast growth factor on mesencephalic dopaminergic neurons developing in culture. *Neuroscience.* 1993 Feb;52(4):855-66. doi: 10.1016/0306-4522(93)90534-m.
- Ma B, Savas JN, Chao MV, Tanese N. Quantitative analysis of BDNF/TrkB protein and mRNA in cortical and striatal neurons using α -tubulin as a normalization factor. *Cytometry A.* 2012 Aug;81(8):704-17. doi: 10.1002/cyto.a.22073.
- Hernández-Echeagaray E. Neurotrophin-3 modulates synaptic transmission. *Vitam Horm.* 2020;114:71-89. doi: 10.1016/bs.vh.2020.04.008.
- Numan S, Serougy KB. Expression of trkB and trkC mRNAs by adult midbrain dopamine neurons: a double-label in situ hybridization study. *J Comp Neurol.* 1999 Jan 18;403(3):295-308. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19990118)403:3<295::aid-cne2>3.0.co;2-1.
- Baquet ZC, Gorski JA, Jones KR. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci.* 2004 Apr 28;24(17):4250-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3920-03.2004.
- Altar CA, Cai N, Bliven T, et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature.* 1997 Oct 23;389(6653):856-60. doi: 10.1038/39885.
- Baquet ZC, Bickford PC, Jones KR. Brain-derived neurotrophic factor is required for the establishment of the proper number of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. *J Neurosci.* 2005 Jun 29;25(26):6251-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4601-04.2005.
- Feng L, Wang CY, Jiang H, et al. Differential effects of GDNF and BDNF on cultured ventral mesencephalic neurons. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999 Mar 20;66(1-2):62-70. doi: 10.1016/s0169-328x(99)00015-7.
- Hyman C, Juhasz M, Jackson C, et al. Overlapping and distinct actions of the neurotrophins BDNF, NT-3, and NT-4/5 on cultured dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalon. *J Neurosci.* 1994 Jan;14(1):335-47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.14-01-00335.1994.
- Holtzman DM, Kilbridge J, Li Y, et al. TrkA expression in the CNS: evidence for the existence of several novel NGF-responsive CNS neurons. *J Neurosci.* 1995 Feb;15(2):1567-76. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-02-01567.1995.
- Hatanaka H. Nerve growth factor-mediated stimulation of tyrosine hydroxylase activity in a clonal rat pheochromocytoma cell line. *Brain Res.* 1981 Oct 19;222(2):225-33. doi: 10.1016/0006-8993(81)91029-5.
- Greene LA, Seeley PJ, Rukenstein A, et al. Rapid activation of tyrosine hydroxylase in response to nerve growth factor. *J Neurochem.* 1984 Jun;42(6):1728-34. doi: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb12764.x.
- Su Z, Jiang X, Wang C, et al. Differential effects of nerve growth factor on expression of dopamine 2 receptor subtypes in GH3 rat pituitary tumor cells. *Endocrine.* 2012 Dec;42(3):670-5. doi: 10.1007/s12020-012-9715-y.
- Blöchl A, Sirrenberg C. Neurotrophins stimulate the release of dopamine from rat mesencephalic neurons via Trk and p75Lntnr receptors. *J Biol Chem.* 1996 Aug 30;271(35):21100-7. doi: 10.1074/jbc.271.35.21100.
- Tirassa P. The nerve growth factor administered as eye drops activates mature and precursor cells in subventricular zone of adult rats. *Arch Ital Biol.* 2011 Jun;149(2):205-13. doi: 10.4449/aib.v149i1.1359.
- Geng X, Zou Y, Li J, et al. BDNF alleviates Parkinson's disease by promoting STAT3 phosphorylation and regulating neuronal autophagy. *Cell Tissue Res.* 2023 Sep;393(3):455-470. doi: 10.1007/s00441-023-03806-1.
- Chang E, Wang J. Brain-derived neurotrophic factor attenuates cognitive impairment and motor deficits in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2021 Aug;11(8):e2251. doi: 10.1002/brb3.2251.
- Somoza R, Juri C, Baes M, et al. Intranigral transplantation of epigenetically induced BDNF-secreting human mesenchymal stem cells: implications for cell-based therapies in Parkinson's disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Nov;16(11):1530-40. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.06.006.
- Levivier M, Przedborski S, Bencsics C, Kang UJ. Intrastratial implantation of fibroblasts genetically engineered to produce brain-derived neurotrophic factor prevents degeneration of dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 1995 Dec;15(12):7810-20. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-12-07810.1995.
- Chaturvedi RK, Shukla S, Seth K, Agrawal AK. Nerve growth factor increases survival of dopaminergic graft, rescue nigral dopaminergic neurons and restores functional deficits in rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2006 May 1;398(1-2):44-9. doi: 10.1016/j.neulet.2005.12.042.
- Курахмаева К.Б., Воронина Т.А., Капица И.Г., и др. Антипаркинсоническое действие фактора роста нервов, сорбированного на полибутилкакрилатных наночастицах, покрыты полисорбатом-80. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008;145(2):221-4. [Kurakhmaeva KB, Voronina TA, Kapitsa IG, et al. Antiparkinsonian effect of nerve growth factor adsorbed on polybutylcyanoacrylate nanoparticles coated with polysorbate-80. *Bull Exp Biol Med.* 2008;145(2):259-62. (In Russ.).] doi: 10.1007/s10517-008-0065-y.
- Gu S, Huang H, Bi J, Yao Y, Wen T. Combined treatment of neurotrophin-3 gene and neural stem cells is ameliorative to behavior recovery of Parkinson's disease rat model. *Brain Res.* 2009 Feb 27;1257:1-9. doi: 10.1016/j.brainres.2008.12.016.
- Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, et al. Efficacy of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on neurochemical and behavioral deficits associated with partial nigrostriatal dopamine lesions. *J Neurochem.* 1994 Sep;63(3):1021-32. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.63031021.x.

34. Omar NA, Kumar J, Teoh SL. Neuroprotective effects of Neurotrophin-3 in MPTP-induced zebrafish Parkinson's disease model. *Front Pharmacol*. 2023 Nov 28;14:1307447. doi: 10.3389/fphar.2023.1307447.
35. Haque NS, Hlavin ML, Fawcett JW, Dunnett SB. The neurotrophin NT4/5, but not NT3, enhances the efficacy of nigral grafts in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*. 1996 Mar 11;712(1):45-52. doi: 10.1016/0006-8993(95)01427-6.
36. Howells DW, Porritt MJ, Wong JY, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol*. 2000 Nov;166(1):127-35. doi: 10.1006/exnr.2000.7483.
37. Hernández-Vara J, Sáez-Francàs N, Lorenzo-Bosquet C, et al. BDNF levels and nigrostriatal degeneration in "drug naïve" Parkinson's disease patients. An "in vivo" study using I-123-FP-CIT SPECT. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Sep;78:31-35. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.06.037.
38. Wang Y, Liu H, Zhang BS, et al. Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Aug;29:66-71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.023.
39. Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010 Apr;257(4):540-5. doi: 10.1007/s00415-009-5357-2.
40. Huang Y, Yun W, Zhang M, et al. Serum concentration and clinical significance of brain-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson's disease or essential tremor. *J Int Med Res*. 2018 Apr;46(4):1477-1485. doi: 10.1177/0300060517748843.
41. Kaagman DGM, van Wegen EEH, Cignetti N, et al. Effects and Mechanisms of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels and Clinical Outcomes in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*. 2024 Feb 21;14(3):194. doi: 10.3390/brainsci14030194.
42. Cholewa J, Nowacka-Chmielewska M, Gorzkowska A, et al. Changes in proBDNF and Mature BDNF Levels After Medium-Intensity Functional Motor Rehabilitation Program in Patients with Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2025 Apr 11;26(8):3616. doi: 10.3390/ijms26083616.
43. Lorigados Pedre L, Pavón Fuentes N, Alvarez González L, et al. Nerve growth factor levels in Parkinson disease and experimental parkinsonian rats. *Brain Res*. 2002 Oct 11;952(1):122-7. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03222-5.
44. Mufson EJ, Presley LN, Higgins GA, Kordower JH. Alterations in Nerve Growth Factor Receptor Containing Neurons in Parkinson's Disease. In: Nagatsu T, Fisher A, Yoshida M, (eds). *Basic, Clinical, and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases*. Advances in Behavioral Biology. Vol 38A. Springer, Boston, MA. 1990. p.619-20. doi: 10.1007/978-1-4684-5844-2_125.
45. Weissmiller AM, Wu C. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders. *Transl Neurodegener*. 2012 Jul 26;1(1):14. doi: 10.1186/2047-9158-1-14.
46. Luo D, Shi Y, Wang J, et al. 7,8-dihydroxyflavone protects 6-OHDA and MPTP induced dopaminergic neurons degeneration through activation of TrkB in rodents. *Neurosci Lett*. 2016 May 4;620:43-9. doi: 10.1016/j.neulet.2016.03.042.
47. Massaquoi MS, Liguore WA, Churchill MJ, et al. Gait Deficits and Loss of Striatal Tyrosine Hydroxylase/Trk-B are Restored Following 7,8-Dihydroxyflavone Treatment in a Progressive MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neuroscience*. 2020 May 1;433:53-71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.02.046.
48. Kang SS, Wu Z, Liu X, et al. Treating Parkinson's Disease via Activation of BDNF/TrkB Signaling Pathways and Inhibition of Delta-Secretase. *Neurotherapeutics*. 2022 Jul;19(4):1283-1297. doi: 10.1007/s13311-022-01248-1.
49. Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Новые низкомолекулярные миметики фактора роста нервов. *Доклады Академии Наук*. 2010;434(4):549-552. [Antipova TA, Gudasheva TA, Seredenin SB. Novel low-molecular-weight mimetics of the nerve growth factor. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2010;434(4):549-552. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S160767291005011X. EDN: NBSZVL
50. Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Исследование *in vitro* нейропротективных свойств нового оригинального миметика фактора роста нервов ГК-2. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010;150(11):537-540. [Antipova TA, Gudasheva TA, Seredenin SB. *In vitro* study of neuroprotective properties of GK-2, a new original nerve growth factor mimetic. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Mar;150(5):607-9. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-011-1202-6.
51. Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А., Воронцова О.Н., и др. Антипаркинсонические свойства дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 в экспериментах *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;151(6):634-37. [Povarnina PY, Gudasheva TA, Vorontsova ON, et al. Antiparkinsonian properties of a nerve growth factor dipeptide mimetic GK-2 in *in vivo* experiments. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Oct;151(6):690-3. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-011-1417-6.
52. von Bohlen Und Halbach O, Klausch M. The Neurotrophin System in the Postnatal Brain—An Introduction. *Biology (Basel)*. 2024 Jul 24;13(8):558. doi: 10.3390/biology13080558.