НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-25

УДК: 616.831-005.4

РОЛЬ НЕЙРОТРОФІНІВ У РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

Сухань Д. С., Людкевич Г. П., Ольхова І. В., Ботаневич Є. О., Орленко В. С., Соловей О. С.,
Верстюк С. Б., Пронь А. А.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: y.botanevych@gmail.com

Статтю отримано 20 вересня 2021 р.; прийнято до друку 25 жовтня 2021 р.

Анотація. Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) займають провідні місця по смертності та інвалідизації населення в Україні, незважаючи на нові методи лікування та сучасні можливості медичної допомоги. Сучасні дані свідчать, що проблему лікування і реабілітації пацієнтів після ГПМК можна вирішити за допомогою нейротрофінів - сімейства білків, які регулюють процеси пластичності в мозку. Завдяки подібності своєї структури вони здатні діяти як цілісна система, сприяючи відновленню пошкоджених ділянок мозку. Тому метою даного огляду був збір інформації щодо структури і функції нейротрофінів BDNF, NGF, NT-3 і NT-4, їх ролі у нейропластичності після інсульту з метою розробки сучасних методів впливу на них для подальшого впровадження у практику лікаря. Для цього було використано 49 джерел з основних баз даних (Elsevier, Pubmed, Web of Science, Google Scholar). У систематичному огляді описана структура нейротрофінів та їх функція, механізми нейропластичності та методи впливу на неї, зокрема фізичне навантаження та дієта. Оскільки дані методи мають загальний терапевтичний ефект і потребують тривалого часу для його настання, перспективами для подальших розробок є створення препаратів цільового впливу на систему нейротрофінів для ефективної реабілітації пацієнтів після інсульту.

Ключові слова: нейротрофіни, інсульт, реабілітація, поліморфізм.

Вступ

За даними ВООЗ гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є однією із головних причин смертності та інвалідності у всьому світі [36]. На інсульт припадає близько 2-4% загальних витрат на охорону здоров'я, а у промислово розвинених державах на цю патологію витрачається понад 4% бюджету, що прямо впливає на рівень економіки [14]. Попри те, що у деяких країнах захворюваність знизилась, все частіше можна зустріти випадки розвитку ГПМК у дітей та підлітків [27, 43].

Було доведено, що дисбаланс вазодилатації, нейрозапалення, оксидативного стресу та тромботичної реакції під час інфекційного процесу, спричиненого SARS-COV-2, має вагомий вплив на подальший розвиток інсульту в інфікованих вірусом пацієнтів [13]. Проблема ГПМК з кожним роком набуває все більшої актуальності, тому велика частка зусиль приділяється розробці засобів реабілітації пацієнтів після інсульту.

Основна увага вчених у цьому напрямку приділяється процесу нейропластичності - природній реакції нервової системи на пошкодження та зміну середовища, що проявляється структурно-функціональною перебудовою нервових клітин з утворенням нових стійких синаптичних контактів [17]. Останні дослідження свідчать, що ця властивість мозку опосередковується нейротрофінами. Вони мають сильний трофічний вплив на основні процеси життєдіяльності нейронів та нейроглії, що обумовлює їх роль у відновленні нервової тканини після пошкодження [12].

Тому метою даного огляду був збір інформації щодо структури і функції нейротрофінів BDNF, NGF, NT-3 і NT-4, їх ролі у нейропластичності після інсульту та виявлен-

ня сучасних методів впливу на них для розробки подальших практичних досліджень.

Матеріали та методи

Було проведено широкий огляд літератури включно до вересня 2021 року згідно рекомендацій PRISMA [33]. Для пошуку досліджень за ключовими словами були використані джерела з чотирьох баз даних (PubMed, Web of Science, Elsevier та Google Scholar). Критерії включення:

- ішемічний та/або геморагічний типи інсульту;
- структура та специфічні механізми дії нейротрофінів;
- властивості та нейропротективні ефекти нейротрофічних факторів;
- сучасні методи реабілітації пацієнтів після інсульту;
- нейропротективне лікування на основі рівнів нейротрофінів.

Усі отримані публікації були додатково переглянуті, а будь-які дослідження, що не стосуються теми, були виключені. Серед переглянутих статей 49 робіт було відібрано для повної оцінки і внесення в огляд.

Результати. Обговорення

Інсульт - це клінічні ознаки вогнищового (або глобального) неврологічного дефіциту, що виникли раптово і, які тривають ≥ 24 годин або призводять до смерті, без видимої причини, крім судинного походження [42].

Формування більшої частини зони інфаркту мозку відбувається протягом перших 6 годин, а ступінь ушкод-

Рис. 1. Формування зони інфаркту мозку. [19].

ження прямо залежить від глибини та тривалості ішемії (рис. 1) [19].

Окрім порушення кровообігу та наступного набряку в зоні інфаркту через недостатність енергії виникає первинний оксидативний стрес, через що у центральній зоні ураження збільшується рівень вільних радикалів [34]. Останні підсилюють ексайтотоксичний ефект і важкість стану пацієнта.

Відновлення функції головного мозку, в першу чергу, полягає у зменшенні набряку та реперфузії, що є задачею інтенсивної терапії. Проте, надалі клітини органу повинні забезпечити реорганізацію збережених елементів, що стає можливим завдяки активації процесів нейротрофічності та нейропластичності.

Нейротрофічність - це природня реакція, яка виражається в проліферації, міграції, диференціації та виживанні нервових клітин внаслідок постійних процесів регенерації після різного роду пошкоджень [25].

Нейропластичність - це здатність нервової системи адаптуватися у відповідь на ендо- та екзогенні стимули шляхом структурно-функціональної перебудови [2].

В обох процесах провідну роль відіграють нейротрофіни [29]. Вони являють собою секреторні білки, що синтезуються у вигляді попередників. Останні забезпечують необхідне середовище для утворення дисульфідних мостиків у зрілих представників, що необхідне для зв'язування з рецепторами. При активації попередники розщеплюються на N-кінцеві продомени і C-кінцеві зрілі нейротрофіни [6]. Свою дію на мозок справляють як пронеуротрофіни, так і зрілі форми, що залежить від ураження органу та типу рецептора (рис. 2).

Функція нейротрофінів опосередковується через вплив на два класи рецепторів: члена суперсімейства фактору некрозу пухлин p75NTR та сімейство рецепторних тирозинкіназ Trk. Останні зв'язуються з регуля-

торними білками протягом всього онтогенезу, забезпечуючи не стільки регенерацію, скільки диференціацію нейронів протягом розвитку мозку, чим пояснюється їх здатність сполучатись лише зі зрілими формами [6].

Проте, при структурному пошкодженні нейротрофіни додатково зв'язуються з рецепторами p75NTR, які здатні підсилювати дію тирозинкіназних рецепторів. На користь останнього факту також вказує здатність p75NTR сполучатись як із зрілими формами, так і з попередниками нейротрофінів [21].

Роль цього рецептора полягає не лише у підсиленні регенерації. Так, взаємодія лігандів p75NTR може спричинити апоптоз клітини, таким чином "зберігаючи сили" на відновлення інших елементів, однак, точні механізми і причини цього явища ще нерозгадані [35].

Рис. 2. Вплив пронеуротрофінів та зрілих форм на нервові клітини. [6].

Таким чином, вивільнення нейротрофінів і їх сполучення з рецепторами регулює кількість живих нейронів та їх функціонування, ріст аксонів, необхідну для регенерації експресію білків, синаптичну пластичність, тим самим впливаючи на виживання нейронів та нейроглії [38].

Сьогодні відомо про цілий ряд нейротрофінів, але до огляду представлені лише ті представники, рівень яких корелює зі швидкістю та якістю реабілітації після інсульту: BDNF, NGF, NT-3 і NT-4 [1, 3, 7-9, 15-16, 20, 22-24, 26, 28, 30-32, 40, 44-45, 47-49]. Початково вони були знайдені як молекули, що здатні сприяти пластичності нейронів, однак, з часом виявилось, що їх роль не обмежена лише нервовою системою. Наприклад, вченими було досліджено, що BDNF (Brain derived neurotrophic factor) та NGF (Nerve growth factor) мають вплив на периферичні тканини організму, наприклад, стимулюють фолікулогенез у жінок, беруть потенційну участь у розвитку діабету та ожиріння [12].

BDNF є одним із найбільш вивчених нейротрофінів. На його роль у процесах нейропластичності вказують роботи ще 90-х років [30]. Як і інші нейротрофічні фактори, він синтезується в ендоплазматичному ретикулумі як на базальному рівні, так і на вимогу.

Клінічна значущість BDNF була продемонстрована у роботі J. Houlton et al. (2019), де вчені спостерігали значне зниження когнітивного дефіциту в мишей після введення гідрогелю, який збільшував концентрацію нейротрофіна в ділянці інфаркту [23]. Дослідження W. Schabitz et al. (2007) вказує, що щоденні внутрішньовенні ін'єкції регуляторного білка протягом 5 діб сприяли значному покращенню сенсомоторної функції у постінсультних пацієнтів, структурно підвищуючи нейрогенез і міграцію нейронів у мозку [40].

За даними Y. V. Karakulova et al. (2016), регуляторний білок BDNF володіє нейропротективним та антиоксидантним ефектами [25]. Останній має особливе значення, так як у гострому періоді ГПМК відбувається надмірне утворення вільних радикалів у зоні ішемії. G. Leal et al. (2017) виявили вплив BDNF на синаптичну активність нейронів, що значно сприяє відновленню мнестичних здібностей пацієнтів [28]. На додачу, поліморфізм гена BDNF, який знижує експресію фактора, корелює з несприятливим прогнозом реабілітації пацієнтів після ГПМК, що підтверджено рядом досліджень [3, 32].

Проте, мета-аналіз W. Luo et al. (2019), що рівень BDNF має статистично, але не клінічно значущу кореляцію із результатами функціональних тестів пацієнтів, що може бути пов'язано з невраховуванням наявності поліморфізмів гена в пацієнтів і потребує додаткових досліджень [31].

NGF був одним із перших досліджених нейротрофінів, які були знайдені у людей [24]. В основному він продукується нервовими клітинами та астроцитами, а особлива його активність була виявлена у гіпокампі та

спинному мозку [8]. Різні роботи свідчать про прискорення росту нервових волокон та відновлення уражених ділянок спинного мозку при підвищенні рівнів NGF [26, 48].

H. Wong et al. (2014) виявили здатність нейротрофічного фактору впливати на NMDA-рецептори, зменшуючи концентрацію внутрішньоклітинного Ca^{2+} та прискорюючи знищення вільних радикалів, а H. Zhao et al. (2018) описали механізм сприяння ангиогенезу в ураженій ділянці мозку завдяки NGF [44, 49]. Це вказує на позитивний вплив нейротрофіну на відновлення мозку в гострому періоді інсульту за рахунок антиоксидантного впливу. Проте, Y. V. Karakulova et al. (2016) вказують на відсутність підвищення NGF у постінсультних пацієнтів після прийому антиоксидантної терапії [25]. Це може бути пов'язано з наявністю прямої пропорційної залежності між концентрацією вільних радикалів та нейротрофіну у вогнищі інфаркту, що потребує експериментального підтвердження.

A. M. Choucry et al. (2019) в експерименті на тваринах спостерігали краще відновлення дефіциту пам'яті в мишей після введення NGF, порівняно з іншими групами гризунів [9]. Про можливість фармакологічної корекції рівня нейротрофіну також повідомляли J. Yang et al. (2020), де завдяки введенню NGF, вчені досягли зниження запального процесу у зоні ураження та підвищення активності нейроblastів [47].

Даних щодо ефективності NT3 і NT4 при інсультах недостатньо для підтвердження їх беззаперечної ролі у реабілітації пацієнтів, а ранні дослідження вказують на їх незначну ефективність [16, 22]. Однак, сучасні роботи мають протилежні результати. Наприклад, V. G. Dmitrieva et al. (2016) виявили значне підвищення активності обох нейротрофінів поза вогнищем ураження, що свідчить про активний синаптогенез та адаптацію структур мозку до нових умов функціонування [15].

Потенційний вплив на NT3 і NT4 може мати значення не стільки для відновлення ушкодженої частини мозку, скільки для кращого встановлення компенсаторної активності інших елементів нервової системи. Досліджена загальна роль регуляторних білків у процесах пластичності, що вказує на їх потенціальну функцію у постінсультних пацієнтів. Q. Han et al. (2019) виявили, що NT-3 індукуює ріст пошкоджених дендритів у спинному мозку після його травми, а S. M. Ahn et al. (2019) спостерігали покращення моторної функції в пацієнтів після підвищення рівня NT-4 [1, 20].

На додачу, надмірна експресія нейротрофіну-3 корелює з меншим ураженням синапсів при кохлеарній синаптопатії, а нейротрофін-4 разом з іншими представниками класу сприяв міграції стовбурових клітин у пульпі, що вказує на їх можливий захисний вплив на елементи нервової системи у зоні ішемії [7, 45].

Детальне розуміння функцій нейротрофінів і методів, якими вони опосередковуються, у майбутньому надасть можливість регулювати їх активність і дію на організм.

Але, попри неповне знання принципів роботи цих речовин, сьогодні існують певні методи регуляції рівнів нейротрофінів.

Насамперед, це зміна раціону пацієнта. Наприклад, дослідження J. Xu et al. (2013) вказує на ріст рівня NGF після прийому шоколаду та подальший ріст когнітивних функцій пацієнтів [46].

Збільшення кількості поліфенолів у добовому раціоні, що містяться у таких продуктах як зелений чай, горіхи, тощо, сприяє підвищенню рівня BDNF, тим самим покращує нейропротективні властивості мозку [4].

Крім того, все більшої популярності набуває вживання комбінованих препаратів на рослинній основі, що рекомендують себе в якості нейропротективних засобів, але даний факт потребує підтвердження зі сторони доказової медицини перед використанням його у лікарській практиці [39]. Запровадження дієти збагаченою продуктами, нейропротекторний вплив яких опосередковується нейротрофінами, а також високими концентраціями омега-3 жирних кислот та вітамінів групи B, може суттєво вплинути на сприятливий прогноз реабілітації постінсультних пацієнтів, тоді як певні продукти, наприклад, алкоголь, здатні знижувати рівень регуляторних факторів, а отже, і відновлювальний потенціал головного мозку [5, 37].

Фізичне навантаження також корелює з позитивним впливом на мозок. Було підтверджено, що помірні тренування здійснюють нейропротективний вплив на нервову систему через нейротрофіни, зокрема, BDNF та NT-4 (так як вони діють на один рецептор trkB), що сприяло відновленню втрачених навичок пацієнтами з ГПМК [11]. Наприклад, J. Y. Chung et al. (2013) спостерігали

підвищення концентрації NT-4 навколо ішемічної зони та в контрлатеральній півкулі мозку, а E. I. Walsh et al. (2020) виявили зростання циркулюючого рівня BDNF після фізичного навантаження [10, 41]. Це дозволяє стверджувати, що дані молекули мають вагомий вплив на пластичність мозку, а дозовані фізичні навантаження повинні бути неодмінною частиною нейрореабілітації.

На момент створення оглядової роботи не було створено доказового препарату чи методики, основна ціль якого/її полягала б у збільшенні рівня нейротрофінів і його корекцію, але спроби вводити їх у якості препарату вже приймалися і мали позитивний результат [18, 48].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Цей огляд підкреслив складність структури нейротрофінів та їх ролі в головному мозку. Їх механізми дії мають спільні риси за рахунок подібності їх будови, але більша частина функцій ще не відома. В огляді було описано основні механізми позитивного впливу нейротрофінів BDNF, NT-3, NGF та NT-4 на процеси нейропластичності та на відновлення мозку після структурного пошкодження. Вказано на позитивний вплив на головний мозок фізичних навантажень і дієти, однак вони потребують тривалого часу для настання терапевтичного ефекту.

Ключовими темами для подальших досліджень є розширення сфери розуміння дії нейропротективних речовин та розробка точних методів регуляції їх рівня та активності для сприяння ефективнішому відновленню пацієнтів із структурними ураженнями нервової системи.

Список посилань - References

- [1] Ahn, S. M., Kim, Y. R., Shin, Y., Ha, K. T., Lee, S., Shin, H. K., & Choi, B. T. (2019). Therapeutic potential of a combination of electroacupuncture and TrkB-expressing mesenchymal stem cells for ischemic stroke. *Mol. Neurobiol*, 56(1), 157-173. doi: 10.1007/s12035-018-1067-z
- [2] Arnstein, P. M. (1997). The neuroplastic phenomenon: a physiologic link between chronic pain and learning. *J Neurosci Nurs*, 29(3), 179-186. doi: 10.1097/01376517-199706000-00005
- [3] Bao, M., Zhu, S., Gao, X., Sun, H., & Feng, Z. (2018). Meta-analysis on the association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism rs6265 and ischemic stroke, poststroke depression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27(6), 1599-1608. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.010
- [4] Bawari, S., Tewari, D., Arguelles, S., Sah, A. N., Nabavi, S. F., Xu, S., ... & Shirooie, S. (2019). Targeting BDNF signaling by natural products: novel synaptic repair therapeutics for neurodegeneration and behavior disorders. *Pharmacological Research*, 148, 104458. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104458
- [5] Boschen, K. E., & Klintsova, A. Y. (2018). Neurotrophins in the brain: interaction with alcohol exposure during development. *Vitam Horm*, 104, 197-242. doi: 10.1016/bs.vh.2016.10.008
- [6] Bothwell, M. (2016). Recent advances in understanding neurotrophin signaling. *F1000Res*, 5(F1000 Faculty Rev), 1885. doi: 10.12688/f1000research.8434.1
- [7] Chen, H., Xing, Y., Xia, L., Chen, Z., Yin, S., & Wang, J. (2018). AAV-mediated NT-3 overexpression protects cochlea against noise-induced synaptopathy. *Gene Ther*, 25(4), 251-259. doi: 10.1038/s41434-018-0012-0
- [8] Cheng, Y., Zhao, H., Chen, L., Yao, X., Wang, Y., Huang, Z., ... & Chen, B. (2020). Reactive astrocytes increase expression of proNGF in the mouse model of contused spinal cord injury. *Neurosci Res*, 157, 34-43. doi: 10.1016/j.neures.2019.07.007
- [9] Choucri, A. M., Al-Shorbagy, M. Y., Attia, A. S., & El-Abhar, H. S. (2019). Pharmacological manipulation of Trk, p75NTR, and NGF balance restores memory deficit in global ischemia/reperfusion model in rats. *J Mol Neurosci*, 68(1), 78-90. doi: 10.1007/s12031-019-01284-1
- [10] Chung, J. Y., Kim, M. W., Bang, M. S., & Kim, M. (2013). Increased expression of neurotrophin 4 following focal cerebral ischemia in adult rat brain with treadmill exercise. *PLoS One*, 8(3), 52461. doi: 10.1371/journal.pone.0052461
- [11] Cobiauchi, S., Arbat-Plana, A., Lopez-Alvarez, V. M., & Navarro, X. (2017). Neuroprotective effects of exercise treatments after injury: the dual role of neurotrophic factors. *Curr Neuroparmacol*, 15(4), 495-518. doi: 10.2174/1570159X14666160330105132
- [12] D'Angelo, A., Ceccenati, M., Petrella, C., Greco, A., Tirassa, P., Rosso, P., ... & Messina, M. P. (2020). Role of neurotrophins in pregnancy, delivery and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 247, 32-41. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.046
- [13] Divani, A. A., Andalib, S., Napoli, M. D., Lattanzi, S., Hussain, M. S., Biller, J., ... & Torbey, M. (2020). Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological

- insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 29(8), 104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941
- [14] Donnan, G. A., Fisher, M., Macleod, M., & Davis, S. M. (2008). Stroke. *The Lancet*, 371(9624), 1612-1623. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60694-7
- [15] Dmitrieva, V. G., Stavchansky, V. V., Povarova, O. V., Skvortsova, V. I., Limborska, S. A., & Dergunova, L. V. (2016). Effects of ischemia on the expression of neurotrophins and their receptors in rat brain structures outside the lesion site, including on the opposite hemisphere. *Mol Biol (Mosk)*, 50(5), 775-784. doi: 10.7868/S002689841603006X
- [16] Endres, M., Fan, G., Hirt, L., & Jaenisch, R. (2003). Stroke damage in mice after knocking the neurotrophin-4 gene into the brain-derived neurotrophic factor locus. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 23(2), 150-153. doi: 10.1097/01.WCB.0000043949.67811.C6
- [17] Gulyaeva, N. V. (2017). Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*, 82(3), 237-242. doi: 10.1134/S0006297917030014
- [18] Gusev, E. I., Martynov, M. Y., Kostenko, E. V., Petrova, L. V., & Bobyrev, S. N. (2018). The efficacy of semax in the treatment of patients at different stages of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 118(3), 61-68. doi: 10.17116/jnevro20181183261-68
- [19] Gusev, E. I., & Skvortsova, V. I. (2001). *Ішемія головного мозку [Ischemia of brain]*. М.: Медицина - M.: Medicine.
- [20] Han, Q., Ordaz, J. D., Liu, N., Richardson, Z., Wu, W., Xia, Y., ... & Xu, X. (2019). Descending motor circuitry required for NT-3 mediated locomotor recovery after spinal cord injury in mice. *Nat Commun.*, 10(5815), 1-16. doi: 10.1038/s41467-019-13854-3
- [21] Hempstead, B. L. (2014). Deciphering proneurotrophin actions. *Handb Exp Pharmacol.*, 220, 17-32. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_2
- [22] Heppenstall, P. A., & Lewin, G. R. (2001). BDNF but not NT-4 is required for normal flexion reflex plasticity and function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(14), 8107-8112. doi: 10.1073/pnas.141015098
- [23] Houlton, J., Zhou, L. Y., Barwick, D., Gowing, E. K., & Clarkson, A. N. (2019). Stroke induces a BDNF-dependent improvement in cognitive flexibility in aged mice. *Neural Plasticity*, 2019(1460890), 1-14. doi: 10.1155/2019/1460890
- [24] Huang, E., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann Rev Neurosci.*, 24, 677-736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
- [25] Karakulova, Y. V., Selyanina, N. V., Zhelnin, A. V., Filimonova, T. A., & Cepilov, S. V. (2016). Effect of antioxidant therapy on neurotrophins and processes of rehabilitation after stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 116(8), 36-39. doi: 10.17116/jnevro20161168136-39
- [26] Keefe, K. M., Sheik, I. S., & Smith, G. M. (2017). Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci.*, 18(3), 548. doi: 10.3390/ijms18030548
- [27] Kossorotoff, M., Dinomais, M., & Chabrier, S. (2021). Arterial ischemic stroke in children. *Rev Prat.*, 71(1), 75-78.
- [28] Leal, G., Bramham, C. R., & Duarte, C. B. (2017). BDNF and hippocampal synaptic plasticity. *Vitam Horm*, 104, 153-195. doi: 10.1016/bs.vh.2016.10.004
- [29] Lewin, G. R., & Barde, Y. (1996). Physiology of the Neurotrophins. *Annual Review of Neuroscience*, 19(1), 289-317. doi: 10.1097/01376517-199706000-00005
- [30] Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Neurotrophic Factors*, 220, 223-250. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_9
- [31] Luo, W., Liu, T., Li, S., Wen, H., Zhou, F., Zafonte, R., ... & Wang, Q. M. (2019). The serum BDNF level offers minimum predictive value for motor function recovery after stroke. *Transl Stroke Res*, 10(4), 342-351. doi: 10.1007/s12975-018-0648-5
- [32] Math, N., Han, T. S., Lubomirova, I., Hill, R., Bentley, P., & Sharma, P. (2019). Influences of genetic variants on stroke recovery: a meta-analysis of the 31,895 cases. *Neurol Sci*, 40(12), 2437-2445. doi: 10.1007/s10072-019-04024-w
- [33] Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.*, 151(4), 264-269. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
- [34] Huang, E., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann Rev Neurosci.*, 24, 677-736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
- [35] Pathak, A., & Carter, B. D. (2017). Retrograde apoptotic signaling by the p75 neurotrophin receptor. *Neuronal Signal.*, 1(1), NS20160007. doi: 10.1042/NS20160007
- [36] Phipps, M. S., & Cronin, C. A. (2020). Management of acute ischemic stroke. *BMJ*, 368(l6983), 1-15. doi: 10.1136/bmj.l6983
- [37] Rehman, M. U., Wali, A. F., Ahmad, A., Shakeel, S., Rasool, S., Ali, R., ... & Khan, R. (2019). Neuroprotective strategies for neurological disorders by natural products: an update. *Curr Neuroparmacol.*, 17(3), 247-267. doi: 10.2174/1570159X16666180911124605
- [38] Sahay, A., Kale, A., & Joshi, S. (2020). Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development. *Neuropeptides*, 83, 102075. doi: 10.1016/j.npep.2020.102075
- [39] Sangiovanni, E., Brivio, P., Dell'Agli, M., & Calabrese, F. (2017). Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. *Neural Plast*, 2017, 5965371. doi: 10.1155/2017/5965371
- [40] Sch?bitz, W., Steigleder, T., Cooper-Kuhn, C. M., Schwab, S., Sommer, C., Schneider, A., & Kuhn, H. G. (2007). Intravenous Brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke*, 38(7), 2165-2172. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.477331
- [41] Walsh, E. I., Smith, L., Northey, J., Rattray, B., & Cherbuin, N. (2020). Towards an understanding of the physical activity-BDNF-cognition triumvirate: A review of associations and dosage. *Ageing Res Rev*, 60, 101044. doi: 10.1016/j.arr.2020.101044
- [42] WHO MONICA Project Investigators. (1988). The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *J Clin Epidemiol*, 41, 105-114.
- [43] Wilson, J. L., Dowling, M., & Fullerton, H. J. (2021). Stroke in children. *Stroke*, 52(10), 3388-3390. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.033967
- [44] Wong, H., Kang, I., Dong, X., Christidis, N., Ernberg, M., Svensson, P., & Cairns, B. E. (2014). NGF-induced mechanical sensitization of the masseter muscle is mediated through peripheral NMDA receptors. *Neuroscience*, 269, 232-244. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.054
- [45] Xiao, N., Thor, D., & Yu, W. Y. (2021). Neurotrophins BDNF and NT4/5 accelerate dental pulp stem cell migration. *Biomed J*, 44(3), 363-368. doi: 10.1016/j.bj.2020.03.010
- [46] Xu, J., Lacoske, M. H., & Theodorakis, E. A. (2013). Neurotrophic natural products: chemistry and biology. *Angew Chem Int Ed Engl*, 53(4), 956-987. doi: 10.1002/anie.201302268
- [47] Yang, J., Wu, S., Hou, L., Zhu, D., Yin, S., Yang, G., & Wang, Y. (2020). Therapeutic effects of simultaneous delivery of nerve growth factor mRNA and protein via exosomes on cerebral ischemia. *Mol Ther Nucleic Acids*, 21, 512-522. doi: 10.1016/j.omtn.2020.06.013
- [48] Zhao, Y., Jiang, X., Xiao, J., Lin, Q., Yu, W., Tian, F., ... & Lu, C. (2016). Using NGF heparin-polyoxamer thermosensitive hydrogels to enhance the nerve regeneration for spinal cord injury. *Acta Biomater*, 29, 71-80. doi: 10.1016/

j.actbio.2015.10.014
[49] Zhao, H., Zhang, Y., Zhang, Y., Shen, Y., Zhang, Y., Bi, F., ...
& Liao, Y. (2018). NGF/FAK signal pathway is implicated in

angiogenesis after acute cerebral ischemia in rats. *Neurosci Lett.*, 672, 96-102. doi: 10.1016/j.neulet.2018.02.023

THE ROLE OF NEUROTROPHINS IN POST-STROKE REHABILITATION

Sukhan D. S., Liudkevych H. P., Olkhova I. V., Botanevych Y. O., Orlenko V. S., Solovei O. S., Verstiuk S. B., Pron A. A.

Annotation. Acute disorder of cerebral circulation (ADCC) occupies leading positions in mortality and disability in Ukraine, despite new treatments and modern medical care. Current data suggest that the problem of treatment and rehabilitation of patients after ADCC can be solved with the help of neurotrophins - a family of proteins that regulate the processes of plasticity in the brain. Due to the similarity of their structure, they are able to act as a holistic system, helping to repair damaged areas of the brain. Therefore, the purpose of this review was to collect information on the structure and function of neurotrophins BDNF, NGF, NT-3 and NT-4, their role in neuroplasticity after stroke in order to develop modern methods of influencing them for further implementation in practice. For this purpose, 50 sources from the main databases (Elsevier, Pubmed, Web of Science, Google Scholar) were used. The systematic review describes the structure of neurotrophins and their function, mechanisms of neuroplasticity and methods of influencing it, in particular exercise and diet. Since these methods have a general therapeutic effect and require a long time for its onset, the prospects for further development are the creation of drugs targeted to the neurotrophin system for effective rehabilitation of patients after stroke.

Keywords: neurotrophins, stroke, rehabilitation, polymorphism.