

УДК 616-092

Нейротрофический фактор мозга – BDNF

Пальцын А.А.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Сегодня нейротрофический фактор мозга (BDNF) – вещество очень популярное. Большой интерес к белку объясняется его участием в важнейших для жизни и здоровья процессах: нервной регуляции, углеводном и липидном обмене, адаптации к физическим нагрузкам. Вещество участвует в регуляции эффективности профилактических и лечебных процедур, эмоционального состояния, стрессоустойчивости, нейропластичности, нейрогенеза. BDNF – главный регулятор действия самого универсального и, часто, самого эффективного лечебного средства – физических нагрузок. Следовательно, он становится веществом первостепенного значения в одной из самых актуальных проблем современной медицины – профилактике и лечении гипертонической болезни. Кроме гипотензивного действия, доказана эффективность BDNF при обусловленных гипертонией когнитивных нарушениях, шизофрении, дефектах памяти, эмоциональных расстройствах.

Ключевые слова: BDNF; физические нагрузки; гипертоническая болезнь; серотонин; миокины.

Для цитирования: Пальцын А.А. Нейротрофический фактор мозга – BDNF. Патогенез. 2019; 17(3): 83-88.

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.83-88

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.03.2019

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Paltsyn A.A.^{1,2}

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology
Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education
Moscow, Russian Federation

Today, the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a very popular substance. The high interest to this protein is due to its participation in key processes for life and health, including nervous regulation, carbohydrate and lipid metabolism, and exercise capacity. BDNF regulates preventive and therapeutic efficacy of exercise, emotional state, stress resistance, neuroplasticity, and neurogenesis. BDNF determines the action of the most universal and often the most effective therapeutic means, physical exercise. Therefore, BDNF appears to be the substance of primary importance for a burning issue of current medicine, prevention and treatment of hypertension. In addition to its hypotensive effect, BDNF has proved to be beneficial in hypertension-induced cognitive decline, schizophrenia, memory impairment, and emotional disorders.

Keywords: BDNF; physical exercise; hypertension; serotonin; myokine

For citation: Paltsyn A.A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(3): 83-88. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.83-88

For correspondence: Paltsyn Alexander Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.03.2019

История научных открытий случайно сложилась так, что первым из ныне многочисленного списка ростовых факторов оказалось нейротропное вещество. Был найден фактор роста нервов (Nerve Growth Factor – NGF). Так стали называть содержащейся в змеином яде и подчелюстной железе мышей белок, который стимулировал рост аксонов в культуре. Открытие было сделано Леви-Монтальчини в 1951 году [1], а в 1986 году отмечено Нобелевской премией.

Вызывающий сегодня наибольший интерес нейротрофический фактор мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor – BDNF) был обнаружен только через 31 год после открытия NGF [2]. Его действие было в некоторых моментах сходным, но значительно более широким, чем действие NGF и не блокировалось антитисывороткой к NGF.

Значение BDNF обусловлено его связью с серотонинергической системой мозга и, следовательно,

участием в регуляции многих состояний и форм поведения — гомеостаза глюкозы и липидного метаболизма, сна и бодрствования, настроения, способности к физическим нагрузкам, агрессивности, сексуальности, стрессоустойчивости, нейроэндокринной регуляции, склонности к депрессии и суициду. BDNF оказывает выраженное влияние на нейропластичность и нейрогенез. Наибольшие концентрации BDNF находят в неокортексе, гиппокампе, мозжечке, миндалине [3].

Важнейшим моментом механизма действия BDNF является связь с работой мышц. Понятно, что здесь открывается и главная сфера медицинского использования белка. По этой теме канадскими исследователями были выбраны из мировой литературы (с отбраковкой по ненадежности методики, предвзятости группировок и др.) статистические данные 55 работ, осуществленных, по их мнению, достаточно педантично [4]. Итоговый результат оказался следующим: однократная физическая нагрузка увеличивает концентрацию BDNF в крови здоровых взрослых людей ($p < 0,001$). На концентрацию может влиять продолжительность нагрузки и пол исследуемого человека.

Для выяснения механизмов действия BDNF и очень важных биологических эффектов, отражающих связь BDNF с физическими нагрузками, необходимо выяснить источник появляющегося в крови фактора. Образование его в мозге не вызывает сомнений, но имеются данные и о производстве BDNF работающей мышцей. Экспериментальная проверка этих данных показала, что после электрической стимуляции изолированной мышцы можно обнаружить в ней BDNF [5]. Сегодня этот факт настолько признан, что BDNF называют миокином [6]. И, всё-таки, главное место образования BDNF — мозг [7], а, конкретнее — нейроны [8].

Выяснили, что у местного мышечно-созданного BDNF есть и местная мышечная задача: регенерация и дифференцировка миобластов [9]. Интересны результаты шведско-американского коллектива ученых, сравнившего содержание BDNF в сыворотке одних и тех же здоровых 70-летних людей (58% женщин) после 35-минутной физической или когнитивной тренировок или медитации. Все занятия повышали содержание BDNF, но наиболее значительно — двигательная нагрузка [10].

Двигательные нагрузки — самое естественное, самое древнее, самое действенное, самое универсальное лекарство. И, конечно, это главный инструмент в опосредованном BDNF лечении и профилактике. Понятно, что, сколько на Земле больных, столько должно быть и конкретных методик BDNF-ориентированного лечения. Очевидная для материализма прямая связь «интенсивность нагрузки — содержание BDNF в сыворотке» была проверена и подтверждена экспериментальными и клиническими данными. Эта связь делает нас свидетелями, а кого-то и участниками проникновения спортивных технологий в медицину. Я имею в виду появление в

медицинских журналах статей [8, 11], демонстрирующих большую эффективность высокоинтенсивных интервальных тренировок (ВИИТ) в профилактике и лечении когнитивных и соматических болезней. Сегодня ВИИТ чрезвычайно популярны в спорте, и, ещё больше — в фитнесе. Их главные достоинства: большая эффективность, сравнительно со стандартными спортивными тренировками в увеличении силы и уменьшении массы жира; меньшая затрата времени; меньшая потребность в специальном оборудовании. Всё это актуально и для медицины. Поэтому адаптированный для медицины, метод ВИИТ заслуживает дальнейшего изучения и применения.

Задачи созданного мышечной работой BDNF в мозге многочисленны. Например, он играет ключевую роль в обучении и памяти. В рандомизированном исследовании [12] пожилых людей (средний возраст 67,6 года) обнаружили, что аэробные нагрузки в течение года увеличили объём гиппокампа на 2%. Тогда как без нагрузок он уменьшается за это время на 1–2%. У тренирующихся также повышалось содержание BDNF в сыворотке, и улучшалась память.

Результаты этой работы приобрели большую популярность (742 цитирования к 01.03.19) и развитие, в котором мне кажется очень интересной статья из Магдебурга [13]. Авторы сравнили нейропластические эффекты двух видов физической активности (спорт или танцы), одинаковых по продолжительности сеанса у людей в возрасте 63–80 лет. Срок воздействия — 18 месяцев. В обеих группах отмечено улучшение внимания и вербальной памяти. Однако у танцоров было выше содержание BDNF в плазме, больше объём прецентральной извилины и парагиппокампальной извилины (МПИ). В спортивной группе изменения этих объёмов были или отрицательны, или недостоверны. Авторы объясняют результат тем, что у танцоров физическая нагрузка совмещалась с когнитивной. На мой взгляд, эмоциональная составляющая танца могла иметь, по крайней мере, не меньшее значение, чем когнитивная. В недавнем опубликованном исследовании греческих авторов [14] 130 человек старше 60 лет (средний возраст 67) танцевали в течение 32 недель 2 раза в неделю по 75 минут. Перед началом и после окончания исследования участники прошли испытания во многих двигательных тестах и показали достоверное улучшение силы, гибкости, ловкости, баланса. И, что очень важно, у стариков повышалось самочувствие, самостоятельность, самооценка.

Связь BDNF с серотонином трудно не заметить. Наибольшее внимание в литературе обращается на положительное влияние того и другого на настроение и, как следствие, на ментальное и физическое здоровье, на повышение содержания серотонина и BDNF физическими нагрузками. На непростой для науки вопрос — серотонин влияет на настроение или настроение на серотонин — томские студенты ответили по первому варианту и иногда употребляют серотонин [15]. Возможно, что в этом случае студенты наслаждаются не серотонином, а BDNF — тоже ве-

ществом с ярким положительным эмоциональным эффектом. На модели острого психологического стресса у крыс представлены данные, указывающие на регуляцию серотонином экспрессии BDNF [16].

Приведенное выше далеко не полное перечисление мишеней влияния BDNF подсказывает, что вещество со столь большим списком положительных эффектов резонно испытать при болезни с большим списком патогенных проявлений, да ещё и наиболее распространенной, т.е. гипертонической болезни. Она поражает по разным источникам 26-40% взрослого населения Земли и часто сочетается с патологией коронарных и других сосудов, инсультом, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологическими изменениями мозга, нередко сопровождающимися когнитивными нарушениями и деменцией. Снижает трудоспособность с эмоциональными, социальными и экономическими последствиями [17].

Для гипертонической болезни значение связи «физические нагрузки – BDNF» определяется следующим обстоятельством. В последние годы медикаментозная терапия гипертонической болезни стала успешнее. И всё же этим успехом не остановлено увеличение числа заболевших, тяжести проявлений болезни, побочных эффектов химиотерапии, смертности, а единственный снизившийся показатель печален – это возраст заболевших. Столь мрачная ситуация заставила ВОЗ в резюме по гипертонии 2013 года отразить текущий момент следующими словами: «глобальный кризис общественного здравоохранения». Вполне прозрачная логическая связь этого заявления с вектором «прогресса» современной цивилизации удостоверяется цифрами статистики. В США, если учитывать и тех людей, которые об этом не знают, гипертоников – 70% [18]. Среди школьников США 20% с избыточным весом и более 10% с гипертонией [19]. Конечно, у них присутствуют и спутники гипертонической болезни: гипертрофия левого желудочка, утолщение слоя интима-медиа сонных артерий, увеличение жёсткости артериальной стенки. Кроме драматичного самого по себе факта подростковой гипертонии, у неё отчетливо выражаются признаки большей злокачественности сравнительно с гипертонией взрослых. Если у взрослых неврологические и психиатрические осложнения гипертонии развиваются обычно через годы после обнаружения заболевания, то у подростков гемодинамические и когнитивные нарушения нередко бывают синхронными [20, 21]. Более того, наблюдается прямой дозозависимый эффект гипертонии на когнитивные показатели и нарушения сна у детей 6-16 лет [22].

При отмеченной выше, если не сказать кризисной, то очень острой проблеме гипертонической болезни, вполне оправдан интерес медицины к профилактическому и лечебному действию BDNF, образующегося при движении. Следует отметить, что высокий (судя по числу публикаций) интерес научной медицины к физической активности пока недостаточно

воплощен в практическую медицину, в пропаганду медицинских знаний. В США, например, нагрузки по популярности занимают последнее место сравнительно с такими факторами, как химиопрепараты, диета, отказ от курения [23].

Как биологически, так и медицински наиболее естественное, действенное, универсальное средство профилактики и лечения гипертонической болезни с её последствиями и осложнениями, физические нагрузки, конечно, занимают первое место. Это очевидно. В то же время, вполне очевидно, что конкретные рекомендации нагрузок должны быть строго индивидуализированы соответственно всем особенностям индивидуума. Попытка выработать какую-то общую схему, конечно, подлежащую корректировке для каждого больного, дала такой итог по характеристикам частоты, интенсивности, времени и типа [18]. Аэробные нагрузки умеренной интенсивности длительностью 30 минут или больше рекомендовано назначать максимальное количество дней в неделю, идеально – ежедневно. Анаэробные упражнения (подъемы тяжестей, силовые растягивания) – выполнять 2-3 раза в неделю общей продолжительностью 150 минут или больше, с постоянным контролем уровня артериального давления.

Выше упоминалось значение физических нагрузок и стимулируемого ими синтеза BDNF при детской и юношеской гипертонии, часто когнитивно отягощённой. Но тема когнитивного эффекта физкультуры вполне актуальна и при гипертонической болезни взрослых. Гипертония прочно занимает второе место после возраста в качестве фактора риска развития цереброваскулярных дисфункций, когнитивной недостаточности и деменции. Свидетельств этому много. В обзоре американских авторов [24] указывается, что высокое систолическое и диастолическое давление в среднем возрасте стабильно связывается с когнитивной недостаточностью и случаями деменции в позднем возрасте. Нередко гипертония совмещается с ранним и средневозрастным когнитивным дефицитом. Гипертония является фактором риска церебральной атрофии, нарушения и ремоделирования сосудистой стенки, увеличения жёсткости артерий, эндотелиальной дисфункции, нарушения микроструктуры белого вещества и микрососудов. Развивающаяся при гипертонии гипоперфузия ткани мозга способствует васкулярной и Альцгеймеровского типа деменции. Недавно опубликованы результаты масштабного исследования большой группы французских врачей – 10-летнее наблюдение 3200 нормотензивных и гипертонивных участников [25]. В группе обследованных в возрасте 32-42 года уже на старте исследования когнитивные показатели у гипертоников были ниже ($p = 0,002$). В старшей группе (52-62 года) результат также был хуже у гипертоников ($p < 0,001$). Ещё хуже был результат у гипертоников, нарушавших предписанный курс лечения.

Связь «движение – BDNF – интеллект» убедительно выявляется в лечении шизофрении. Лечебное действие BDNF при шизофрении, прежде всего, отражает

тот факт, что симптомы болезни в значительной мере обусловлены снижением экспрессии мРНК BDNF и его рецептора *trkB* в ассоциативных зонах коры [26]. Этот факт обуславливает специфическую нейротропную составляющую благотворного действия нагрузок, повышающих содержание BDNF при шизофрении. Она подкрепляется многосторонним неспецифическим положительным влиянием BDNF на качество жизни, снижение сердечно-сосудистой, респираторной, метаболической коморбидности, снижение побочного действия антипсихотических средств [27]. Важным неспецифическим положительным действием нагрузок при шизофрении является увеличение продукции регулятора биогенеза и метаболизма митохондрий PGC-1 α (Peroxisome-Proliferator Activated Receptor γ Coactivator 1 α). Вещество обладает также детоксицирующей активностью, влиянием на память и настроение [28]. BDNF-зависимая индукция нагрузками PGC-1 α способствует образованию и сохранению дендритных шипиков в гиппокампе и оказывает нейропротективный эффект супрессией ROS [28].

История биологии и медицины содержит много примеров, когда, выясняя причины болезни, узнавали механизмы нормальных процессов. Такой пример есть и в современных знаниях о BDNF. В гене BDNF человека часто обнаруживается однонуклеотидный полиморфизм (Single-Nucleotide Polymorphism – SNP), выражающийся в замене аминокислот: валина на метионин в 66 кодоне – val66met [29]. Это событие меняет внутриклеточный процессинг и секрецию зрелого белка BDNF. Соответственно повышению содержания метионина в BDNF авторы отмечали ухудшение эпизодической памяти у людей. В культуре нейронов с преимущественно метиониновым BDNF ослаблялась деполяризация индуцированная секреция. Такой BDNF (меченый зеленым флуоресцентным белком) не обнаруживался (в отличие от обычного) в секреторных гранулах и синапсах. В 2006 году Chen с соавторами [30] сообщили о создании линии мышей с генотипом BDNF(Met/Met), который, естественно, фенотипически выражался метиониновым BDNF. Экспрессия его в мозге была нормальной, но секреция из нейронов дефективной. В стрессовой ситуации BDNF(Met/Met) мыши проявляли повышенную тревожность, не поддающуюся нормализации антидепрессантом флуоксетином. Это одно из свидетельств того, что неблагоприятные мутации в гене BDNF могут быть причиной депрессивных расстройств. Естественно, что результат обсуждаемого исследования оказывается дополнительным подтверждением «от обратного» многочисленных данных о благоприятном действии нормального BDNF на аффективные расстройства [31]. В этой лекции, строго говоря, обсуждается действие физических нагрузок. В то же время проведенный авторами анализ обширного материала убедил их, что главным в комплексе факторов действия физических нагрузок является BDNF.

Не в качестве доказательства, а как «информацию к размышлению» об эмоциональном воздействии BDNF сообщают результат шведских авторов,

которые сравнивали самооценку здоровья в группах мужчин и женщин 40–70 лет, отличающихся по социально-экономическому статусу и уровню физической активности. Самооценка здоровья у физически активных, хотя бы и бедных, участников исследования, оказалось выше, чем у состоятельных, но не столь подвижных [32].

Есть попытки создания медицинских технологий, основанных не на стимуляции синтеза BDNF, а на введении его извне. В журнале «Патологическая физиология и экспериментальная терапия» опубликованы результаты доклинического исследования геннотерапевтического препарата на основе BDNF. Авторы продемонстрировали биологическую безопасность и специфическую активность препарата в отношении посттравматического восстановления иннервации. По данным электрофизиологического и морфологического исследования количество восстановившихся нервных волокон было значительно больше, чем в контроле [33].

Сегодня медицинские методики, ориентированные на стимуляцию синтеза эндогенного BDNF, доказали эффективность и становятся привычными. Многообразие и «мощность» благоприятного действия BDNF при многих нарушениях здоровья стимулируют разработку профилактического и лечебного использования экзогенного нейротрофического фактора.

Список литературы

1. Montalcini L. Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Ann. NY Acad. Sci.* 1952; 55(2): 330-344. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1952.tb26548.x
2. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982; 1(5): 549-553.
3. Benarroch E.E. Brain derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology.* 2015; 84(16): 1693-1704. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001507
4. Dinoff A., Herrmann N., Swardfager W., Lanctot K.L. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *Eur. J. Neurosci.* 2017; 46(1): 1635-1646. DOI: 10.1111/ejn.13603
5. Matthews V.B., Astrom M.B., Chan M.H., Bruce C.R., Krabbe K.S., Prelovsek O., Akerström T., Yfanti C., Broholm C., Mortensen O.H., Penkowa M., Hojman P., Zankari A., Watt M.J., Bruunsgaard H., Pedersen B.K., Febbraio M.A. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia.* 2009; 52(7): 1409-1418. DOI: 10.1007/s00125-009-1364-1
6. Kim S., Choi J.Y., Moon S., Park D.H., Kwak H.B., Kang J.H. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. *Pflugers Arch.* 2019; 471(3): 491-505. DOI: 10.1007/s00424-019-02253-8
7. Seifert T., Brassard P., Wissenberg M., Rasmussen P., Nordby P., Stallknecht B., Adser H., Jakobsen A.H., Pilegaard H., Nielsen H.B., Secher N.H. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010; 298(2): 372-377. DOI: 10.1152/ajp-regu.00525.2009
8. Jiménez-Maldonado A., Rentería I., García-Suárez P.C., Moncada-Jiménez J., Freire-Royes L.F. The Impact of High-Intensity Interval Training on Brain Derived Neurotrophic Factor in Brain: A Mini-Review. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 839. DOI: 10.3389/fnins.2018.00839
9. Clow C., Jasmin B.J. Brain-derived neurotrophic factor regulates satellite cell differentiation and skeletal muscle regeneration. *Mol. Biol. Cell.* 2010; 21(13): 2182-2190. DOI: 10.1091/mbc.e10-02-0154

10. Hakansson K., Ledreux A., Daffner K., Terjestam Y., Bergman P., Carlsson R., Kivipelto M., Winblad B., Granholm A.C., Mohammed A.K. BDNF Responses in Healthy Older Persons to 35 Minutes of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness: Associations with Working Memory Function. *J. Alzheimers Dis.* 2017; 55(2): 645-657. DOI: 10.3233/JAD-160593
11. Lee J.H., Jun H.S. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front. Physiol.* 2019; 10: 42. DOI: 10.3389/fphys.2019.00042
12. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L., Kim J.S., Heo S., Alves H., White S.M., Wojcicki T.R., Mailey E., Vieira V.J., Martin S.A., Pence B.D., Woods J.A., McAuley E., Kramer A.F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108(7): 3017-3022. DOI: 10.1073/pnas.1015950108
13. Müller P., Rehfeld K., Schmicker M., Hökelmann A., Dordevic M., Lessmann V., Brigadski T., Kaufmann J., Mülleret N.G. Evolution of Neuroplasticity in Response to Physical Activity in Old Age: The Case for Dancing. *Front. Aging Neurosci.* 2017; 9: 56. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00056
14. Douka S., Zilidou V.I., Lilou O., Manou V. Traditional Dance Improves the Physical Fitness and Well-Being of the Elderly. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 11: 75. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00075
15. Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Веллугина Т.П., Фомина В.Г., Багучина Е.И., Бохан Н.А., Захарова И.А., Савочкина Д.Н. Антитела к нейротрофическому фактору – возможные биомаркеры предрасположенности к аддиктивному поведению. *Патогенез.* 2014; 12(3): 16-19.
16. Jiang D., Jin S., Li G., Li Q., Li Z., Ma H., Zhuo C.J., Jiang R.H., Ye M.J. Serotonin regulates brain-derived neurotrophic factor expression in select brain regions during acute psychological stress. *Neural Regen. Res.* 2016; 11(9): 1471-1479. DOI: 10.4103/1673-5374.191222
17. Rêgo M.L., Cabral D.A., Costa E.C., Fontes E.B. Physical Exercise for Individuals with Hypertension: It Is Time to Emphasize its Benefits on the Brain and Cognition. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2019; 13: 1179546819839411. DOI: 10.1177/1179546819839411
18. Pescatello L.S., MacDonald H.V., Lamberti L., Johnson B.T. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015; 17(11): 87. DOI: 10.1007/s11906-015-0600-y
19. Meyers K.E., Sethna C.B. Thinking under Pressure. *J. Pediatr.* 2017; 180: 7-10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.005
20. Sharma M., Kupferman J.C., Brosio Y., Paterno K., Goodman S., Prohovnik I., Kirkham F.J., Pavlakis S.G. The effects of hypertension on the paediatric brain: a justifiable concern. *Lancet Neurol.* 2010; 9(9): 933-940. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70167-8
21. Lande M.B., Kupferman J.C. Cognitive function in hypertensive children. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015; 17(1): 508. DOI: 10.1007/s11906-014-0508-y
22. Urbina E.M., Lande M.B., Hooper S.R., Daniels S.R. Target Organ Abnormalities in Pediatric Hypertension. *J. Pediatr.* 2018; 202: 14-22. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpeds
23. Uzun S., Kara B., Yukusoglu M., Arslan F., Yilmaz M.B., Karaceren H. The assessment of adherence of hypertensive individuals to treatment and lifestyle change recommendations. *Anadolu. Kardiyol. Derg.* 2009; 9(2): 102-109.
24. Walker K.A., Power M.C., Gottesman R.F. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017; 19(3): 24. DOI: 10.1007/s11906-017-0724-3
25. Rouch L., Cestac P., Hanon O., Ruidavets J.B., Ehlinger V., Gentil C., Cool C., Helmer C., Dartigues J.F., Bouhanick B., Chamontin B., Sallerin B., Vellas B., Marquie J.C., Esquirol Y., Andrieu S. Blood pressure and cognitive performances in middle-aged adults: the Aging, Health and Work longitudinal study. *J. Hypertens.* 2019; 37(6): 1244-1253. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002013
26. Ray M.T., Weickert S.C., Webster M.J. Decreased BDNF and TrkB mRNA expression in multiple cortical areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *Transl. Psychiatry.* 2014; 4:e389. DOI: 10.1038/tp.2014.26
27. Girdler S.J., Confino J.E., Woessner M.E. Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review. *Psychopharmacol Bull.* 2019; 49(1): 56-69.
28. Delezie J., Handschin C. Endocrine Crosstalk Between Skeletal Muscle and the Brain. *Front. Neurol.* 2018; 9: 698. DOI: 10.3389/fneur.2018.00698
29. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003; 112(2): 257-269.
30. Chen Z.Y., Jing D., Bath K.G., Ieraci A., Khan T., Siao C.J., Herrera D.G., Toth M., Yang C., McEwen B.S., Hempstead B.L., Lee F.S. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science.* 2006; 314(5796): 140-143. DOI: 10.1126/science.1129663
31. Hearing C.M., Chang W.C., Szuhany K.L., Deckersbach T., Nierenberg A.A., Sylvia L.G. Physical Exercise for Treatment of Mood Disorders: A Critical Review. *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* 2016; 3(4): 350-359. DOI: 10.1007/s40473-016-0089-y
32. Johansson L.M., Lingfors H., Golsäter M., Kristenson M., Fransson E. Can physical activity compensate for low socioeconomic status with regard to poor self-rated health and low quality-of-life? *Health Qual. Life Outcomes.* 2019; 17(1): 33. DOI: 10.1186/s12955-019-1102-4
33. Стамбольский Д.В., Плеханов О.С., Юдина И.Ю., Калинин Н.И., Карагаюр М.Н., Дубров В.Э., Кочиш А.Ю., Семин Е.В., Аюпян Ж.А., Голубев И.О., Антонов А.В., Сафин Ш.М., Ткачук В.А. Система мозгового нейротрофического фактора (BDNF) как мишень для создания лекарственных средств, восстанавливающих иннервацию. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(4): 142-152. DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8534

References

1. Montalcini L. Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Ann. NY Acad. Sci.* 1952; 55(2): 330-344. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1952.tb26548.x
2. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982; 1(5): 549-553.
3. Benarroch E.E. Brain derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology.* 2015; 84(16): 1693-1704. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001507
4. Dinoff A., Herrmann N., Swardfager W., Lanctot K.L. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *Eur. J. Neurosci.* 2017; 46(1): 1635-1646. DOI: 10.1111/ejn.13603
5. Matthews V.B., Astrom M.B., Chan M.H., Bruce C.R., Krabbe K.S., Prelovek O., Akerström T., Yfanti C., Broholm C., Mortensen O.H., Penkowa M., Hojman P., Zankari A., Watt M.J., Bruunsgaard H., Pedersen B.K., Febbraio M.A. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia.* 2009; 52(7): 1409-1418. DOI: 10.1007/s00125-009-1364-1
6. Kim S., Choi J.Y., Moon S., Park D.H., Kwak H.B., Kang J.H. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. *Pflugers Arch.* 2019; 471(3): 491-505. DOI: 10.1007/s00424-019-02253-8
7. Seifert T., Brassard P., Wissenberg M., Rasmussen P., Nordby P., Stallknecht B., Adser H., Jakobsen A.H., Pilegaard H., Nielsen H.B., Secher N.H. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010; 298(2): 372-377. DOI: 10.1152/ajpregu.00525.2009
8. Jiménez-Maldonado A., Rentería I., García-Suárez P.C., Moncada-Jiménez J., Freire-Royes L.F. The Impact of High-Intensity Interval Training on Brain Derived Neurotrophic Factor in Brain: A Mini-Review. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 839. DOI: 10.3389/fnins.2018.00839
9. Clow C., Jasmin B.J. Brain-derived neurotrophic factor regulates satellite cell differentiation and skeletal muscle regeneration. *Mol. Biol. Cell.* 2010; 21(13): 2182-2190. DOI: 10.1091/mbc.e10-02-0154
10. Hakansson K., Ledreux A., Daffner K., Terjestam Y., Bergman P., Carlsson R., Kivipelto M., Winblad B., Granholm A.C., Mohammed A.K. BDNF Responses in Healthy Older Persons to 35 Minutes of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness: Associations with Working Memory Function. *J. Alzheimers Dis.* 2017; 55(2): 645-657. DOI: 10.3233/JAD-160593

11. Lee J.H., Jun H.S. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front. Physiol.* 2019; 10: 42. DOI: 10.3389/fphys.2019.00042
12. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L., Kim J.S., Heo S., Alves H., White S.M., Wojcicki T.R., Mailey E., Vieira V.J., Martin S.A., Pence B.D., Woods J.A., McAuley E., Kramer A.F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108(7): 3017-3022. DOI: 10.1073/pnas.1015950108
13. Müller P., Rehfeld K., Schmicker M., Hökelmann A., Dordevic M., Lessmann V., Brigadski T., Kaufmann J., Mülleret N.G. Evolution of Neuroplasticity in Response to Physical Activity in Old Age: The Case for Dancing. *Front. Aging Neurosci.* 2017; 9: 56. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00056
14. Douka S., Zilidou V.I., Lilou O., Manou V. Traditional Dance Improves the Physical Fitness and Well-Being of the Elderly. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 11: 75. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00075
15. Davydova T.V., Vetrile L.A., Nevidimova T.I., Vetlugina T.P., Fomina V.G., Batukhtina E.I., Bokhan N.A., Zakharova I.A., Cavochkina D.N. [Antibodies to neuromediators – possible biomarkers to addictive behavior]. *Patogenes. [Pathogenesis]*. 2014; 12(3): 16-19. (In Russian)
16. Jiang D., Jin S., Li G., Li Q., Li Z., Ma H., Zhuo C.J., Jiang R.H., Ye M.J. Serotonin regulates brain-derived neurotrophic factor expression in select brain regions during acute psychological stress. *Neural Regen. Res.* 2016; 11(9): 1471-1479. DOI: 10.4103/1673-5374.191222
17. Rêgo M.L., Cabral D.A., Costa E.C., Fontes E.B. Physical Exercise for Individuals with Hypertension: It Is Time to Emphasize its Benefits on the Brain and Cognition. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2019; 13: 1179546819839411. DOI: 10.1177/1179546819839411
18. Pescatello L.S., MacDonald H.V., Lamberti L., Johnson B.T. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015; 17(11): 87. DOI: 10.1007/s11906-015-0600-y
19. Meyers K.E., Sethna C.B. Thinking under Pressure. *J. Pediatr.* 2017; 180: 7-10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.005
20. Sharma M., Kupferman J.C., Brosio Y., Paterno K., Goodman S., Prohovnik I., Kirkham F.J., Pavlakis S.G. The effects of hypertension on the paediatric brain: a justifiable concern. *Lancet Neurol.* 2010; 9(9): 933-940. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70167-8
21. Lande M.B., Kupferman J.C. Cognitive function in hypertensive children. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015; 17(1): 508. DOI: 10.1007/s11906-014-0508-y
22. Urbina E.M., Lande M.B., Hooper S.R., Daniels S.R. Target Organ Abnormalities in Pediatric Hypertension. *J. Pediatr.* 2018; 202: 14-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds>
23. Uzun S., Kara B., Yokusoglu M., Arslan F., Yilmaz M.B., Karaceren H. The assessment of adherence of hypertensive individuals to treatment and lifestyle change recommendations. *Anadolu. Kardiyol. Derg.* 2009; 9(2): 102-109.
24. Walker K.A., Power M.C., Gottesman R.F. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017; 19(3): 24. DOI: 10.1007/s11906-017-0724-3
25. Rouch L., Cestac P., Hanon O., Ruidavets J.B., Ehlinger V., Gentil C., Cool C., Helmer C., Dartigues J.F., Bouhanick B., Chamontin B., Sallerin B., Vellas B., Marquié J.C., Esquirol Y., Andrieu S. Blood pressure and cognitive performances in middle-aged adults: the Aging, Health and Work longitudinal study. *J. Hypertens.* 2019; 37(6): 1244-1253. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002013
26. Ray M.T., Weickert S.C., Webster M.J. Decreased BDNF and TrkB mRNA expression in multiple cortical areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *Transl. Psychiatry.* 2014; 4:e389. DOI: 10.1038/tp.2014.26
27. Girdler S.J., Confino J.E., Woesner M.E. Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review. *Psychopharmacol Bull.* 2019; 49(1): 56-69.
28. Delezie J., Handschin C. Endocrine Crosstalk Between Skeletal Muscle and the Brain. *Front. Neurol.* 2018; 9: 698. DOI: 10.3389/fneur.2018.00698
29. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003; 112(2): 257-269.
30. Chen Z.Y., Jing D., Bath K.G., Ieraci A., Khan T., Siao C.J., Herrera D.G., Toth M., Yang C., McEwen B.S., Hempstead B.L., Lee F.S. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science.* 2006; 314(5796): 140-143. DOI: 10.1126/science.1129663
31. Hearing C.M., Chang W.C., Szuhany K.L., Deckersbach T., Nierenberg A.A., Sylvia L.G. Physical Exercise for Treatment of Mood Disorders: A Critical Review. *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* 2016; 3(4): 350-359. DOI: 10.1007/s40473-016-0089-y
32. Johansson L.M., Lingfors H., Golsäter M., Kristenson M., Fransson E. Can physical activity compensate for low socioeconomic status with regard to poor self-rated health and low quality-of-life? *Health Qual. Life Outcomes.* 2019; 17(1): 33. DOI: 10.1186/s12955-019-1102-4
33. Stambolsky D.V., Plekhanjva O.S., Yudina I.Yu., Kalinina N.I., Karagyar M.N., Dubrov V.E., Kochish A.Yu., Semina E.V., Hakobyan Zh.A., Golubev I.O., Antonov A.V., Safin Sh.M., Tkachuk V.A. [The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) system as a therapeutic target for development of drugs restoring innervation]. *Patologicheskaya fiziologiya I eksperimental'naya terapiya. [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2017; 61(4): 142-152. (In Russian) DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8534

Сведения об авторе:

Пальцын Александр Александрович – доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации