

ЦИЛИАРНЫЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЙ

© 2024 г. А. А. Гудкова^{1, *}

¹ГБУЗ “Научно-практический психоневрологический центр имени З. П. Соловьевы”
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

*E-mail: gudkov_ann@mail.ru

Поступила в редакцию 19.03.2024 г.

После доработки 20.03.2024 г.

Принята к публикации 21.03.2024 г.

Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) — это плюрипотентный нейротрофический фактор с высоким нейропротекторным потенциалом, нейроцитокин, который продемонстрировал потенциал в терапии нейродегенеративных, психических и метаболических заболеваний. Доклинические данные подтверждают общую концепцию о его потенциальных нейропротекторных и трофических эффектах, а недавно полученные клинические данные подтверждают предположение о потенциальной роли CNTF в лечении нейродегенерации и ожирения. Ряд данных указывают на вовлеченность CNTF в стресс-реактивность и патогенез аффективных расстройств. Данные исследований уровней CNTF в инвазивном (кровь) и неинвазивном (слезы) биоматериале человека предполагают возможность его использования в качестве биомаркера определенных заболеваний головного мозга, хотя для подтверждения этого необходимо провести дополнительные исследования.

Ключевые слова: цилиарный нейротрофический фактор, CNTF, заболевания головного мозга, нейропротекция, когнитивные нарушения, метаболические заболевания, стресс, депрессия, кровь, слезная жидкость, биомаркер

DOI: 10.31857/S1027813324010071, EDN: GYYOWN

ВВЕДЕНИЕ

Открытие нейротрофинов и их мощных эффектов на выживание и трофику нейронов стимулировало обсуждение их потенциального терапевтического применения для поддержки погибающих нейронов при нейродегенеративных заболеваниях. Три десятилетия исследований выявили выраженную трофическую и регуляторную активность цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах, мышечных клетках, костных клетках, адипоцитах и клетках сетчатки. CNTF участвует в широком спектре жизненно важных процессов, от поддержки выживания нейронов до энергетического метаболизма организма [1]. С одной стороны, эти результаты привели к клиническим испытаниям для проверки терапевтического потенциала CNTF и производных CNTF для лечения нейродегенеративных и метаболических заболеваний. Многообещающие результаты стимулировали продолжение исследований по лечению дегенеративных заболеваний сетчатки, в основном основанных на местной доставке CNTF с использованием инкапсулированных

имплантатов, секретирующих цитокины. Дальнейшие разработки могут оказаться прорывом в терапевтическом применении системно вводимого CNTF при таких патологиях, как заболевания двигательного нейрона (боковой амиотрофический склероз), рассеянный склероз или болезнь Альцгеймера [2, 3]. С другой стороны, участие CNTF в патогенезе различных заболеваний головного мозга стимулировало исследования этого нейротрофического фактора в биологическом материале как многообещающего биомаркера, полезного для диагностических и прогностических целей.

ЦИЛИАРНЫЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР (CNTF)

CNTF — это плюрипотентный нейротрофический фактор, первоначально выделенный из цилиарных нейронов куриного эмбриона. Волокна, включающие иммунореактивность рецептора CNTF (CNTFR), были идентифицированы в латеральных пучках переднего мозга, мезенцефальном и лобном отделах, а также в вестибулярном нерве цыпленка [4]. CNTF относится к цитокиновому семейству

интерлейкина (IL)-6. Это семейство представляет собой группу цитокинов, включающую IL-6, IL-11, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), фактор ингибирования лейкемии (LIF), онкостатин М (OSM), кардиотрофин 1 (CT-1), кардиотрофиноподобный цитокин (CLC) и IL-27. Они объединены в одно семейство, поскольку рецепторный комплекс каждого цитокина содержит две (IL-6 и IL-11) или одну молекулу (все остальные цитокины) субъединицы сигнального рецептора gp130 [5, 6]. CNTF является наиболее широко изученным представителем этого семейства цитокинов, которые передают сигнал через внутриклеточные цепи рецептора gp130/LIFR β . Подобно другим нейротрофинам (например, NGF, GDNF) семейство IL-6, включая CNTF, имеет набор рецепторов, специфичных для отдельных членов семейства, и общий рецептор не специфичный для членов семейства, который в некоторых семействах опосредует клеточный сигнал и ретроградный транспорт [7].

CNTF — белок с молекулярной массой 22,8 кДа, структурно похожий на LIF, IL-6 и IL-11 и OSM. Это димер из 200 аминокислот с непараллельным расположением субъединиц. У людей, крыс, кроликов и мышей CNTF гомологичны на 81–83%. Действие CNTF реализуется при связывании с рецепторным комплексом, включающим α -субъединицу, фиксирующую лиганд рецептора CNTF (CNTFR α), и две β -субъединицы, передающие сигнал (LIF Rgp 130). Рецепторный комплекс соединен с поверхностью клетки гликозилфосфатидилинозитоловой связью, благодаря которой рецептор может функционировать в растворимой форме [8].

CNTF поддерживает клетки центральной и периферической нервной системы, включая нейроны гиппокампа и срединной перегородки, симпатические ганглии, двигательные нейроны, сенсорные нейроны, влияет на состояние стволовых эмбриональных клеток, предотвращает дегенерацию двигательных аксонов после их перерезки и способствует дифференцировке астроцитов и созреванию олигодендроцитов [9]. В аксонах передача сигналов CNTF играет важную роль в динамике микротрубочек [10].

УЧАСТИЕ CNTF В НЕЙРОПРОТЕКЦИИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

CNTF участвует в развитии и поддержании зрительной нервной системы и используется при многих заболеваниях, связанных с патологиями зрения. CNTF связан с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, а также психическими заболеваниями [1]. Доставка CNTF в специфические компартменты предлагается в качестве терапии болезни Хантингтона и пигментного ретинита [11]. CNTF обладает нейропротекторной активностью

в отношении клеток кохлеарных волосков и ганглия улитки внутреннего уха, когда они повреждаются при интенсивном звуковом воздействии [12]. Нейропротекторные эффекты CNTF были продемонстрированы на ряде клеточных моделей *in vitro*, а также *in vivo* на мутантных мышах, у которых наблюдается дегенерация двигательных нейронов. Было показано, что в дополнение к его нейрональному действию CNTF и аналоги воздействуют на ненейронные клетки, такие как глия, гепатоциты, скелетные мышцы и стромальные клетки костного мозга [13]. Нейропротекторные эффекты CNTF включают его воздействие на ряд систем. Например, экспрессия гена опиоидного пептида ноцицептин/орфанин (N/OFP) зависит от CNTF, он повышает уровень мРНК орфанина/ноцицептина в нейронах полосатого тела и коры головного мозга в 5–9 раз [14]. CNTF активирует тирозиновую протеинкиназу и сигнальные молекулы, которые индуцируют транскрипцию N/OFP [15].

Инъекции 200 нг рекомбинантного CNTF в неокортекс крысы приводили к увеличению объема ядра и сомы протоплазматических и фиброзных астроцитов в течение 48 ч. Добавление CNTF к культуре глиальных клеток вызывает увеличение размера астроцитов. Таким образом активация астроцитов и стимулирование гипертрофии глиальных клеток CNTF опосредует вызываемые этим фактором изменения в клетках головного мозга при неврологических заболеваниях [16].

CNTF рассматривается как предполагаемое связующее звено между рецепторами дофамина D2 и нейрогенезом [17]. Как и другие нейротрофические факторы, CNTF, по-видимому, играет положительную роль в индуцированном психостимуляторами поведении и нейрональной пластичности [18]. CNTF оказывает воздействие на скелетные мышцы, одну из его основных тканей-мишеней за пределами центральной нервной системы [19]. У мышей введение CNTF способствует регенерации миофибрилл поврежденных скелетных мышц [20].

CNTF И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

CNTF проявляет мощную нейротрофическую активность в периферических и центральных нейронах как *in vitro*, так и *in vivo*. Чтобы оценить, предотвращает ли CNTF потерю нейронов вследствие очаговой ишемии головного мозга, в исследовании *in vivo* CNTF непрерывно вводили в боковую желудочек в течение 4-х недель, после перманентной окклюзии левой средней мозговой артерии у крыс со спонтанной гипертензией, подверженных инсульту. Введение CNTF дозозависимым образом предотвращало индуцированные ишемией нарушения обучения у крыс в водном лабиринте Морриса. У крыс с ишемией при

гистологическом исследовании инфаркт коры головного мозга и ретроградная дегенерация ипсилатеральных таламических нейронов были значительно менее выражены после инфузии CNTF [21].

Гибель нейронов гиппокампа является одним из ключевых факторов, способствующих когнитивным нарушениям при хронической гипоперфузии головного мозга. В группах крыс с хронической церебральной 4- и 8-недельной гипоперфузией (модель двухсторонней окклюзии сонной артерии) наблюдались ухудшение памяти и усиленный апоптоз нейронов гиппокампа, а также ингибирование передачи сигналов CNTF/CNTFRa/JAK2/STAT3 по сравнению с ложно оперированными крысами [22]. Подавление экспрессии CNTF/CNTFRa и активация пути JAK2/STAT3 в результате введения DL-3-п-бутилфталата *in vivo* или при кислородно-глюкозной депривации /реперфузии *in vitro* защищало от когнитивных нарушений у крыс и предотвращало апоптоз нейронов гиппокампа соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что нейропротекторный эффект был достигнут за счет модуляции сигнальных путей CNTF/CNTFRa/JAK2/STAT3.

В мышинной модели болезни Альцгеймера локальная доставка CNTF предотвращала индуцированное олигомером амилоид-β (Aβ) синаптическое повреждение и связанные с ним когнитивные нарушения [23]. Рекombинантные клетки, секретирующие CNTF, инкапсулированные в полимеры, использовались для длительного введения CNTF в мозг. Имплантация таких биореакторов в мозг мышей, которым вводили олигомер Aβ, приводила к непрерывной секреции рекombинантного CNTF. Введение CNTF вызывало полное восстановление когнитивных функций, связанных со стабилизацией синаптического белка в мышинной модели Tg2576-AD. CNTF *in vitro* и *in vivo* активировал Янус-киназу/преобразователь сигналов и активатор опосредованной транскрипции пути выживания, что предотвращало синаптическую и нервную дегенерацию. В другом экспериментальном исследовании на трансгенной модели болезни Альцгеймера у мышей 3xTg-AD с выраженным дефицитом нейрогенеза и нейропластичности и когнитивными нарушениями еще до образования нейрофибриллярных клубков или Aβ-бляшек было показано, что периферическое введение пептида 6.11-mer, который формирует активную область CNTF (аминокислотные остатки 146–156), восстанавливал когнитивные способности за счет усиления нейрогенеза и пластичности нейронов [24]. Введение этого пептида усиливало нейрогенез в зубчатой извилине, повышало пластичность нейронов в гиппокампе и коре головного мозга, не оказывая при этом никакого влияния на патологические изменения экспрессии Aβ и белка тау у 9-месячных мышей.

CNTF, СТРЕСС И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) вырабатывается астроцитами, которые участвуют в регуляции реакций на стресс. Участие CNTF в регуляции развития нейронов, нейропротекции и его влияние на когнитивные процессы предполагают его вовлеченность в развитие депрессии и тревоги [25]. Экспериментальная модель депрессии у грызунов была использована для изучения предполагаемой роли CNTF в депрессивноподобном и тревожноподобном поведении. Аффективное поведение изучалось в течение 10–20 недель у молодых мышей с дефицитом CNTF (CNTF^{–/–}). У мышей CNTF^{–/–} повышенное тревожноподобное поведение проявлялось в сокращении на 30% времени, проведенного в светлом отсеке темно-светлой камеры. Животные также продемонстрировали значительное усиление реакции на электрошок и выученную беспомощность, что говорит о том, что они были склонны к депрессивному поведению. В гиппокампе 20-недельных, но не 10-недельных мышей CNTF^{–/–} эти изменения коррелировали с потерей иммунореактивных ГАМКергических парвальбумин-позитивных интернейронов, снижением уровня серотонина, а также экспрессии рецептора 5-HT_{1A} [25]. Модуляция уровней моноаминергических нейромедиаторов при хроническом применении амитриптилина и циталопрама не оказывала положительного эффекта, что может свидетельствовать о ключевой роли эндогенного CNTF в структурном поддержании функций гиппокампа и его важном влиянии на аффективное поведение в моделях тревоги и депрессии у грызунов.

Другое исследование было направлено на оценку того, влияет ли CNTF на депрессивное и тревожноподобное поведение взрослых мышей, используя тесты принудительного плавания, предпочтения сахарозы и приподнятого Т-лабиринта [26]. Самки мышей дикого типа CNTF^{+/+} были более предрасположены (чем самцы одного помета CNTF^{+/+}) к развитию поведения отчаяния: увеличивалось время иммобильности и снижался латентный период до неподвижности в тесте принудительного плавания. У мышей CNTF^{–/–} дефицит CNTF оказывал противоположный эффект на депрессивноподобное поведение. У самок этих мышей было снижено время неподвижности и повышено предпочтение сахарозы по сравнению с самцами, у которых время иммобильности было увеличено. Самки дикого типа экспрессировали больше CNTF в миндалине, чем самцы. Овариэктомия увеличивала экспрессию CNTF и время неподвижности. У мышей CNTF^{–/–} этот показатель был значительно снижен, что позволяет предположить, что CNTF ассоциирован с временем неподвижности, вызванным овариэктомией, возможно, оказывая эффект на уровне миндалины. Лечение

прогестероном снижало экспрессию CNTF в миндалине и время неподвижности у самок CNTF+/+, но не у мышей CNTF–/–. Кастрация не изменила ни экспрессию CNTF у самцов, ни их поведение. Не было обнаружено влияния CNTF на поведение в приподнятом Т-лабиринте и поведенческом тесте на тревожность. Это позволяет предположить, что в основе тревожноподобного поведения лежит другой механизм [26]. В целом это исследование раскрывает новый, опосредованный CNTF, механизм вызванного стрессом депрессивноподобного поведения и указывает на возможности лечения депрессии с учетом пола, например, с использованием препаратов, стимулирующих CNTF, у мужчин.

Обнаружено, что у самок (но не самцов) мышей CNTF в медиальной миндалине способствует поведению отчаяния или пассивному совладанию в тесте вынужденного плавания. Нейтрализующее CNTF антитело, введенное в миндалину самок дикого типа, снижало активацию STAT3(Y705) [2]. Это антитело снижало неподвижность в тесте плавания у самок и только после инъекции в медиальную область, но не центральную или базолатеральную миндалину. У самцов эти эффекты не наблюдались. Эти данные раскрывают уникальную роль CNTF в медиальной миндалине самок в развитии поведения отчаяния или пассивного совладающего поведения. Хронический непредсказуемый стресс усиливал неподвижность в тесте вынужденного плавания и снижал предпочтение сахарозы у мышей дикого типа CNTF +/+, но не у нокаутных самок мышей CNTF–/–. Короткий острый иммобилизационный стресс после хронического повышал уровень кортикостерона в плазме крови только у самок CNTF+/+. У самцов обоих генотипов эффекты хронического стресса присутствовали. Кроме того, хронический стресс увеличивал экспрессию CNTF в медиальной миндалине самок, но не самцов мышей [2].

Фармакологическое ингибирование киназы фокальной адгезии (FAK) усиливает экспрессию CNTF [1]. Индуцируемый нокаут FAK в астроцитах или системное введение ингибитора FAK увеличивали пассивное совладающее поведение, т.е. неподвижность в стресс-тесте на вынужденное плавание у самок, но не самцов мышей. Хронический непредсказуемый стресс не привел к дальнейшему усилению пассивного совладания у самок мышей с нокаутом FAK в астроцитах, тогда как у самок мышей дикого типа и самцов мышей обоих генотипов оно усугубилось. Эти данные свидетельствуют о том, что FAK астроцитов необходима для пассивного преодоления хронического стресса у самок. Хронический стресс снижал уровень фосфорилированной FAK и повышал содержание CNTF в медиальной миндалине самок. Введение прогестерона после овариэктомии активировало FAK миндалевидного тела и облегчало

пассивное совладание, вызванное овариэктомией, у самок дикого типа, но не у самок с нокаутом астроцитарного FAK. Это позволяет предположить, что опосредованная прогестероном активация FAK в астроцитах снижает реакцию самок на стресс [1]. Нокаут астроцитарного FAK или введение ингибиторов FAK увеличивало экспрессию CNTF в медиальной миндалине у мышей обоего пола. Поскольку CNTF в этой области мозга вовлечен в стрессовые реакции только у самок, это объясняет специфическую для самок роль ингибирования астроцитарной FAK. Это исследование раскрывает новый, специфичный для самок прогестерон-астроцитарный путь FAK, который противодействует опосредованным CNTF реакциям на стресс и указывает на возможности разработки новых методов лечения связанных со стрессом расстройств у женщин [1].

Вызванная стрессом активность коры поддерживается повышенной возбудимостью норадренергических нейронов, иннервирующих, в частности, префронтальную кору. Показано, что нейроны, высвобождающие кортикотропин-рилизинг-гормон гипоталамуса, иннервируют эпендимальные клетки 3-го желудочка, индуцируя высвобождение CNTF для транспортировки через Сильвиеву водопроводную систему головного мозга [6]. Связывание CNTF с его рецептором на норадренергических нейронах в голубом пятне затем инициирует последовательное фосфорилирование внеклеточной сигнал-регулируемой киназы 1 и тирозингидроксилазы с помощью секретогогина Ca²⁺-сенсора, обеспечивающего зависимость активности как в мозге грызунов, так и в мозге человека. Как CNTF, так и удаление секретогогина блокируют вызванный стрессом синтез кортикального норадреналина, приводящий к возбуждению нейронов и стереотипному поведению. Таким образом, выявлен мультимодальный путь, скорость которого ограничена объемом передачи CNTF и который способен осуществлять прямое преобразование активации гипоталамуса в длительную возбудимость коры головного мозга после острого стресса [6].

Дефицит когнитивной гибкости, т.е. способности изменять поведение в ответ на изменения в окружающей среде / стресс, отмечено при ряде психических расстройств и часто не поддается лечению. Хронический стресс у крыс вызывает избирательный дефицит в реверсивном обучении, форме когнитивной гибкости, зависящей от функции орбитофронтальной коры. В этой области хронический стресс снижает уровни фосфорилированной киназы JAK2 и CNTF, промотора активации нейронов и активатора передачи сигнала JAK2 [3]. Нейтрализация эндогенного CNTF с помощью микроинъекции специфического антитела достаточна для возникновения дефицита обратного обучения, аналогично действию стресса.

Системное введение рекомбинантного CNTF крысам, подвергнутым стрессу, устраняет дефицит обратного обучения, а блокада Akt предотвращает положительные эффекты CNTF. Показано, что CNTF может оказывать свое благотворное воздействие путем ингибирования киназы гликогенсинтазы GSK3 β , субстрата Akt и регулятора деградации белка [3]. Выявлен также новый механизм действия CNTF посредством модуляции передачи сигналов p38/Mnk1/eIF4E. Этот каскад контролирует трансляцию отдельных мРНК, включая те, которые кодируют несколько белков, связанных с пластичностью. Таким образом, управляемая CNTF передача сигналов JAK2 корректирует вызванный стрессом дефицит обратного обучения путем модуляции стационарных уровней белков орбитофронтальной коры, связанных с пластичностью.

Mizushige et al. (2019) показали, что низкомолекулярная фракция гидролизата коллагена, расщепленного имбирем, проявляет анксиолитическую активность и, возможно, влияет на функции мозга [31]. Пероральный прием гидролизата коллагена, разрушенного имбирем, значительно снижал депрессивное поведение в тесте принудительного плавания, что подтверждает антидепрессивную активность имбиря у мышей. Эта антидепрессивная активность исчезала в результате предварительной обработки антагонистом дофаминовых рецепторов, но не антагонистом серотониновых рецепторов. Имбирь значительно увеличивал экспрессию генов глиального нейротрофического фактора (GDNF) и CNTF в гиппокампе, при этом не было обнаружено изменений в экспрессии генов BDNF, фактора роста нервов и нейротрофина-3. Имбирь также проявлял антидепрессивную активность в модели стресса у мышей, которым вводили кортикостерон, и увеличивал экспрессию GDNF и CNTF при стрессе.

Как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), так и CNTF могут действовать сообща, модулируя развитие и функционирование синапсов. Однако ни нулевая мутация CNTF, ни полиморфизм BDNF C270T не были биомаркерами депрессии при исследовании, проведенном на пожилых жителях географического региона Вены [32]. Дружкова и соавт. [33] изучали реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, иммунной системы и метаболических путей при адаптации к стрессу и их изменения при депрессии. Участникам исследования было предложено выполнить когнитивное задание с ограничением времени до и через 60 мин после выполнения задания; измеряли содержание кортизола, АКТГ, IL-6, IL-1 β , TNF- α , BDNF, CNTF, глюкозы, холестерина, триглицеридов. В группе с тяжелой депрессией была выявлена повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также высокие базовые уровни IL-6 и CNTF. Таким образом, данные, полученные как в экспериментальных, так

и в клинических исследованиях, предполагают роль CNTF в развитии стресса и депрессии, однако необходимы дополнительные исследования, чтобы раскрыть конкретные задействованные механизмы.

CNTF КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Установлено, что канонические нейротрофические факторы, такие как BDNF и CNTF, играют важную роль в центральной регуляции энергетического гомеостаза. CNTF регулирует баланс энергетического обмена и участвует в подавлении воспаления, что важно как для всего организма в целом, так и для нервной системы. CNTF проявляет разнонаправленную физиологическую активность, регулируя транскрипцию различных генов посредством модуляции различных сигнальных путей (включая JAK/STAT, MAPK и PI3K/AKT) [1]. Недавно была признана потенциальная роль CNTF в борьбе с ожирением [34]. Наряду с лептином, на уровне среднего аркуатного ядра гипоталамуса CNTF участвует в регуляции пищевого поведения (анорексии) [9, 35], что также подтверждается исследованиями ассоциации полиморфизма гена CNTFR и массы тела человека [36]. Действуя как центрально, так и на периферии, CNTF имитирует биологические эффекты лептина, преодолевая резистентность к лептину, при этом эффект сохраняется даже после прекращения терапии при центральном введении CNTF. По-видимому, CNTF уменьшает воспалительные сигнальные каскады, связанные с накоплением липидов в печени и скелетных мышцах [37]. CNTF доказал свою эффективность в преодолении инсулинорезистентности на моделях ожирения и резистентности к лептину [38]. В целом CNTF показал многообещающие результаты в качестве потенциальной терапии против ожирения.

CNTF В КРОВИ И СЛЕЗАХ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР БОЛЕЗНЕЙ МОЗГА

Простота сбора и оценки слезной жидкости (СЖ) потенциально может стать удобным неинвазивным диагностическим инструментом, который легко вписывается в персонализированный подход к медицине, основанный на оценке рисков. Хотя на сегодняшний день большинство биомаркеров слезы еще не готовы к рутинному использованию из-за проблем с их клинической валидацией, учитывая огромное клиническое преимущество СЖ и появляющиеся передовые технологические подходы, разработанные для протеомного, липидомного и метаболомного анализа слез, исследование СЖ, несомненно, станут рутинным тестом для мониторинга здоровья в будущем [39]. Ряд ассоциаций

между уровнями различных веществ в СЖ и головном мозге делает СЖ бесценным источником биомаркеров заболеваний головного мозга, полезных для ранней диагностики и персонализированного лечения. СЖ является перспективным биологическим материалом, жизненно важным источником для прогнозирующих, диагностических, прогностических и механистических биомаркеров.

Выявлено снижение концентрации CNTF в СЖ пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Показана статистически значимая взаимосвязь между уровнем CNTF и стадиями глаукомы [40]. Эта группа также оценивала уровень CNTF в сыворотке крови и СЖ у людей с фокальной эпилепсией с помощью ИФА-анализа, усовершенствованного авторами [41]. По сравнению с контрольной группой уровень CNTF был повышен как в сыворотке крови, так и в СЖ, хотя не было обнаружено существенной корреляции между уровнем CNTF в сыворотке и СЖ ни в одной из групп. Не было обнаружено влияния сопутствующей депрессии или каких-либо демографических или клинических изученных параметров на уровни CNTF. Высокие уровни CNTF в СЖ можно рассматривать как перспективный неинвазивный биомаркер фокальной эпилепсии.

Данные немногочисленных исследований уровней CNTF в инвазивном (кровь) и неинвазивном (слезы) биоматериале человека предполагают его потенциальное использование в качестве биомаркера заболеваний головного мозга, хотя для подтверждения этого необходимо провести дополнительные исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Выполнено при поддержке АНО “Московский центр инновационных технологий в здравоохранении”, грант № 0702-1/23.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guo H., Chen P., Luo R., Zhang Y., Xu X., Gou X. // *Protein Pept. Lett.* 2022. V. 29. P. 815–828. doi: 10.2174/0929866529666220905105800.
- Stansberry W.M., Pierchala B.A. // *Front. Mol. Neurosci.* 2023. V. 16. 1238453. doi:10.3389/fnmol.2023.1238453.
- Pasquin S., Sharma M., Gauchat J.F. // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015. V. 26. P. 507–515. doi:10.1016/j.cytogfr.2015.07.007.
- Fuhrmann S., Grabosch K., Kirsch M., Hofmann H.D. // *J. Comp. Neurol.* 2003. V. 461. P. 111–122. doi: 10.1002/cne.10701.
- Rose-John S. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018. V. 10. a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415.
- Pasquin S., Sharma M., Gauchat J.F. // *Cytokine.* 2016. V. 82. P. 122–124. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.019.
- Neet K.E., Campenot R.B. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2001. V. 58. P. 1021–1035. doi: 10.1007/PL00000917.
- Acheson A., Lindsay R.M. // *Seminars in Neuroscience.* 1994. V. 6. P. 333–341. <https://doi.org/10.1006/smns.1994.1042>.
- Fargali S., Sadahiro M., Jiang C., Frick A.L., Indall T., Coglian V., Welagen J., Lin W.J., Salton S.R. // *J. Mol. Neurosci.* 2012. V. 48. P. 654–9. doi: 10.1007/s12031-012-9790-9.
- Jablonka S., Dombert B., Asan E., Sendtner M. // *J. Anat.* 2014. V. 224. P. 3–14. doi: 10.1111/joa.12097.
- Emerich D.F., Thanos C.G. // *Curr. Gene Ther.* 2006. V. 6. P. 147–59. doi: 10.2174/156652306775515547.
- Zhou Y., Zhai S., Yang W. // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 1999. V. 34. P. 150–3. PMID: 12764805.
- Sleeman M.W., Anderson K.D., Lambert P.D., Yancopoulos G.D., Wiegand S.J. // *Pharm. Acta. Helv.* 2000. V. 74. P. 265–272. doi: 10.1016/s0031-6865(99)00050-3.
- Buzas B., Symes A.J., Cox B.M. // *J. Neurochem.* 1999. V. 72. P. 1882–9. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0721882.x
- Fantuzzi G., Benigni F.M., Sironi M., Conni M., Carelli L., et al. // *Cytokine.* 1995. V. 7. P. 150–156.
- Hudgins S.N., Levison S.W. // *Exp Neurol.* 1998. V. 150. P. 171–182. doi:10.1006/exnr.1997.6735.
- Mori M., Jefferson J.J., Hummel M., Garbe D.S. // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. P. 5867–5869. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1782-08.2008.
- Pierce R.C., Bari A.A. // *Rev. Neurosci.* 2001. V. 12. P. 95–110. doi: 10.1515/revneuro.2001.12.2.95.
- Vergara C., Ramirez B. // *Brain. Res. Brain. Res. Rev.* 2004. V. 47. P. 161–173. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.07.010.
- Marques M.J., Neto H.S. // *Neurosci. Lett.* 1997. V. 234. P. 43–46. doi: 10.1016/s0304-3940(97)00659-9.
- Kumon Y., Sakaki S., Watanabe H., Nakano K., Ohta S., Matsuda S., Yoshimura H., Sakanaka M. // *Neurosci. Lett.* 1996. V. 206. P. 141–144. doi:10.1016/s0304-3940(96)12450-2.
- Li W., Wei D., Zhu Z., Xie X., Zhan S., Zhang R., Zhang G., Huang L. // *Front. Aging Neurosci.* 2021.

- V. 13. 587403.
doi:10.3389/fnagi.2020.587403.
23. Garcia P., Youssef I., Utvik J.K., Florent-Bécharde S., Barthélémy V., et al. // J. Neurosci. 2010. V. 30. P. 7516–7527.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.4182-09.2010.
 24. Blanchard J., Wanka L., Tung Y.C., Cárdenas-Aguayo Mdel C., LaFerla F.M., Iqbal K., Grundke-Iqbal I. // Acta Neuropathol. 2010. V. 120. P. 605–621.
doi:10.1007/s00401-010-0734-6.
 25. Peruga I., Hartwig S., Merkler D., Thöne J., Hovemann B., Juckel G., Gold R., Linker R.A. Behav. Brain Res. 2012. V. 229. P. 325–332.
doi:10.1016/j.bbr.2012.01.020.
 26. Jia C., Brown R.W., Malone H.M., Burgess K.C., Gill, W.D. Keasey M.P., Hagg T. // Psychoneuroendocrinology. 2019. V. 100. P. 96–105.
doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.038.
 27. Jia C., Drew Gill W., Lovins C., Brown R.W., Hagg T. // Female-specific role of ciliary neurotrophic factor in the medial amygdala in promoting stress responses. Neurobiol. Stress. 2022. V. 17. 100435.
doi:10.1016/j.ynstr.2022.100435.
 28. Jia C., Gill W.D., Lovins C., Brown R.W., Hagg T. // Astrocyte focal adhesion kinase reduces passive stress coping by inhibiting ciliary neurotrophic factor only in female mice. Neurobiol. Stress. 2024. V. 30. 100621.
doi:10.1016/j.ynstr.2024.100621.
 29. Alpár A., Zahola P., Hanics J., Hevesi Z., Korchynska S., et al. // Hypothalamic CNTF volume transmission shapes cortical noradrenergic excitability upon acute stress. EMBO J. 2018. V. 37. e100087.
doi: 10.15252/embj.2018100087.
 30. Girotti M., Silva JD, George CM, Morilak DA. // Ciliary neurotrophic factor signaling in the rat orbitofrontal cortex ameliorates stress-induced deficits in reversal learning. Neuropsychopharmacology. 2019. V. 160. 107791.
doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107791.
 31. Mizushige T., Nogimura D., Nagai A., Mitsuhashi H., Taga Y., Kusubata M., Hattori S., Kabuyama Y. // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2019. V. 65. P. 251–257.
doi:10.3177/jnsv.65.251.
 32. Grünblatt E., Hu P.E., Bambula M., Zehetmayer S., Jungwirth S., Tragl K.H., Fischer P., and Riederer P. // J. Affect. Disord. 2006. V. 96. P. 111–116.
doi: 10.1016/j.jad.2006.05.008.
 33. Druzhkova T., Pochigaeva K., Yakovlev A., Kazimirova E., Grishkina M., Chepelev A., Guekht A., Gulyaeva N. // Metab. Brain. Dis. 2019. V. 34. P. 621–629.
doi: 10.1007/s11011-018-0367-3.
 34. Duff E., Baile C.A. // Nutr. Rev. 2003. V. 61. P. 423–426.
doi: 10.1301/nr.2003.dec.423–426.
 35. Anderson K.D., Lambert P.D., Corcoran T.L., Murray J.D., Thabet K.E., Yancopoulos G.D., Wiegand S.J. // J. Neuroendocrinol. 2003. V. 15. P. 649–660.
doi: 10.1046/j.1365-2826.2003.01043.x.
 36. Roth S.M., Metter E.J., Lee M.R., Hurley B.F., Ferrell R.E. // J. Appl. Physiol. 2003. V. 95. P. 1425–1430.
doi: 10.1152/jap.2003.95.5.1425.
 37. Matthews V.B., Febbraio M.A. // J. Mol. Med. (Berl). 2008. V. 86. P. 353–361.
doi:10.1007/s00109-007-0286-y.
 38. Allen T.L., Matthews V.B., Febbraio M.A. // Handb. Exp. Pharmacol. 201. V. 203. P. 179–199.
doi:10.1007/978-3-642-17214-4_9.
 39. Vavilina I.S., Shpak A.A., Druzhkova T.A., Guekht A.B., Gulyaeva N.V. // Neurochem. J. 2023. V. 17. P. 702–714.
https://doi.org/10.1134/S1819712423040268
 40. Shpak A.A., Guekht A.B., Druzhkova T.A., Kozlova K.I., Gulyaeva N.V. // Mol. Vis. 2017. V. 17. P. 799–809. PMID: 29225456.
 41. Shpak A., Guekht A., Druzhkova T., Rider F., Gudkova A., Gulyaeva N. // Neurol. Sci. 2022. V. 43. P. 493–498.
doi:10.1007/s10072-021-05338-4.

Ciliary Neurotrophic Factor as a Potential Biomarker of Cerebral Pathologies

A. A. Gudkova¹

¹Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Ciliary neurotrophic factor (CNTF) is a pluripotent neurotrophic factor with high neuroprotective potential, a neurocytokine that has demonstrated potential in the therapy of neurodegenerative, psychiatric and metabolic diseases. Preclinical data support the general concept of its potential neuroprotective and trophic effects, and recent clinical data support the potential role of CNTF in the treatment of neurodegeneration and obesity. A number of data indicate the involvement of CNTF in stress reactivity and the pathogenesis of affective disorders. Data from studies of CNTF levels in invasive (blood) and non-invasive (tears) human biomaterials suggest the possibility of its use as a biomarker for certain brain diseases, although more research is needed to confirm this.

Keywords: ciliary neurotrophic factor, CNTF, brain diseases, neuroprotection, cognitive impairment, metabolic diseases, stress, depression, blood, tear fluid, biomarker