

УДК 616.831-005

DOI: 10.17816/pmj38295-102

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ГЛИАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

**А.С. Куракина^{1*}, Т.Н. Семенова², Н.А. Щелчкова², Е.В. Гузанова^{2,3},
И.В. Мухина², Ю.В. Каракулова¹, В.Н. Григорьева²**

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород,

³Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко, Россия

PROGNOSTIC VALUE OF ASSESSMENT OF GLIAL CELL LINE-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS

**A.S. Kurakina^{1*}, T.N. Semenova², N.A. Schelchkova², E.V. Guzanova^{2,3},
I.V. Mukhina², Yu.V. Karakulova¹, V.N. Grigoryeva²**

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod,

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Russian Federation

© Куракина А.С., Семенова Т.Н., Щелчкова Н.А., Гузанова Е.В., Мухина И.В., Каракулова Ю.В., Григорьева В.Н., 2021

тел. +7 910 796 69 92

e-mail: nansy.trifonova@mail.ru

[Куракина А.С. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики; Семенова Т.Н. – ассистент кафедры нервных болезней; Щелчкова Н.А. – кандидат биологических наук, заведующая ЦНИЛ, доцент кафедры нормальной физиологии имени Н.Ю. Беленкова; Гузанова Е.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, врач-невролог отделения для больных с ОНМК; Мухина И.В. – доктор биологических наук, профессор, директор Института фундаментальной медицины, заведующая кафедрой нормальной физиологии имени Н.Ю. Беленкова; Каракулова Ю.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики; Григорьева В.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней].

© Kurakina A.S., Semenova T.N., Schelchkova N.A., Guzanova E.V., Mukhina I.V., Karakulova Yu.V., Grigoryeva V.N., 2021

tel. +7 910 796 69 92

e-mail: nansy.trifonova@mail.ru

[Kurakina A.S. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Neurology and Medical Genetics; Semenova T.N. – Assistant, Department of Diseases of Nervous System; Schelchkova N.A. – Candidate of Biological Sciences, Head of Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of Department of Normal Physiology named after N.Yu. Belenkov; Guzanova E.N. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Diseases of Nervous System, neurologist of Unit for Stroke Patients; Mukhina I.V. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of Institute of Fundamental Medicine, Head of Department of Normal Physiology named after N.Yu. Belenkov; Karakulova Yu.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology and Medical Genetics; Grigoryeva V.N. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Diseases of Nervous System].

Цель. Оценить прогностическую значимость определения уровня глиального нейротрофического фактора (GDNF) – нейропептида, обладающего антигипоксическими и нейропротективными свойствами, при развитии ишемического инсульта в плазме крови у пациентов с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Основную группу составили 50 человек, поступивших в стационар в первые 48 часов от развития ИИ, группа сравнения включала 20 здоровых лиц. Всем пациентам основной группы при поступлении в стационар (T_0), на 7-е сутки (T_1) и на 14-е сутки (T_2) от развития инсульта проводился клинико-неврологический осмотр с дополнительной количественной оценкой тяжести неврологического дефицита по NIHSS, функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина. На момент T_0 и T_1 всем больным осуществлялось определение в плазме крови концентрации GDNF методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Средний уровень GDNF в группе больных ишемическим инсультом (3,4 [2,8;5,0] пг/мл) оказался статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц (2,8 [2,6;2,9] пг/мл), $p = 0,02$. Риск неблагоприятного функционального исхода на момент T_2 был выше в 2,8 раза у тех больных, чей уровень GDNF повышался за период T_0 – T_1 более чем на 30 % (OR = 2,8; 95 % ДИ [1,4–5,7]). В первые две недели ишемического инсульта вероятность летального исхода была в 6,7 раза выше при уровне GDNF в первые 48 ч заболевания менее 2,9 пг/мл (OR = 6,7; 95 % ДИ [1,5–30,5]).

Выводы. С целью прогнозирования функционального исхода и вероятности летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом целесообразно определять уровень GDNF в крови.

Ключевые слова. Глиальный нейротрофический фактор, ишемический инсульт, предикторы исхода

Objective. The aim of the study was to estimate the prognostic value of GDNF in acute IS patients. Glial neurotrophic factor (GDNF) is a neuropeptide, which promotes the proliferation and differentiation of the cells of the central and peripheral nervous system, possesses antihypoxic and neuroprotective properties in ischemic stroke (IS).

Materials and methods. 50 patients with first-ever acute IS were examined at the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); modified Rankin scale was used on admission to the hospital, 7 and 14 days after stroke. The plasma GDNF level was measured at the first 48 hours and after 7 days of IS onset. GDNF was analyzed by commercially available ELISA kit. The comparison group included 20 healthy persons.

Results. The average GDNF level in the group of patients with IS (3.4 [2.8; 5.0] pg/ml) was significantly higher than in the group of healthy individuals (2.8 [2.6; 2.9] pg/ml), $p = 0.02$.

The risk of unfavourable functional outcome on the day 14 after IS onset was higher by 2.8-fold in those patients whose level of GDNF was increased on the 7th day of the disease by more than 30% compared to its level in the first 48 hours ($RR = 2,8$; 95% CI [1,4–5,7]).

The GDNF level less than 2.9 pg/ml was associated with a high risk of death during 14 days after the IS onset ($RR = 6,7$; 95% CI [1,5–30,5]).

Conclusions. Plasma concentrations of GDNF have a high predictive value for unfavorable functional outcome and risk of death in acute period of IS.

Keywords. Glial neurotrophic factor, ischemic stroke, outcome predictors.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствованию оказания помощи пациентам с ишемическим инсультом (ИИ) способствует поиск лабораторных маркеров, позволяющих определить выраженность повреждения мозга вследствие разви-

тия заболевания и оценить прогноз дальнейшего функционального восстановления. Одним из них может быть глиальный нейротрофический фактор (GDNF) – нейропептид, способствующий пролиферации и дифференцировке клеток центральной и периферической нервной системы, участ-

вующий в репарации поврежденной мозговой ткани [1, 2].

В настоящее время исследователи не пришли к единому выводу о диагностической и прогностической значимости определения уровня GDNF у больных инсультом, что требует дальнейшего изучения вопроса [3–6].

Цель исследования – оценить прогностическую значимость определения уровня GDNF в плазме крови у пациентов с ишемическим инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 70 человек в возрасте от 37 до 80 лет. Основную группу составили 50 пациентов с ИИ (27 женщин и 23 мужчины, средний возраст – $66,5 \pm 10,4$ г.), поступивших на лечение в неврологическое отделение Регионального сосудистого центра № 2 Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. Группа сравнения включала 20 здоровых человек (10 женщин и 10 мужчин, средний возраст – $62,5 \pm 8,2$ г.). Группы статистически значимо не различались по полу и возрасту.

Критериями включения в основную группу были: первый клинически манифестный ИИ, первые 48 ч с момента развития симптоматики, согласие пациента или его законного представителя на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, онкопатологии внецеребральной и церебральной локализации, геморрагический инсульт или ИИ с геморрагической трансформацией, повторный инсульт.

Диагноз ИИ подтверждался данными нейровизуализации (компьютерной томографии или магнитно-резонансной томо-

графии). Объем очага ишемии в среднем составил $9,3 [0,8; 36,0]$ см³. У 40 больных (80 %) ИИ локализовался супратенториально, у 10 (20 %) – субтенториально.

Всем пациентам основной группы при поступлении в стационар (T₀) проводился клинико-неврологический осмотр с дополнительной количественной оценкой тяжести неврологического дефицита по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS, англ.), функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) и определение в плазме крови концентрации GDNF (R&D systems, США) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

На 7-е сутки от развития симптоматики (T₁) пациентам вновь проводилась количественная оценка выраженности неврологического дефицита и определение уровня GDNF.

На 14-е сутки от развития ИИ (T₂) у больных оценивались тяжесть неврологического дефицита по NIHSS, функциональный исход по МШР.

Функциональный исход считался благоприятным при оценке 0–2 балла, неблагоприятным – 3–6 баллов по МШР [7].

Лицам группы сравнения однократно проводился клинико-неврологический осмотр и определение в крови концентрации GDNF методом ИФА.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От всех обследуемых получено информированное добровольное согласие.

Статистический анализ данных проводился с помощью программ Statistica 7.0 и SPSS 17.0. Для данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое (M) и стандартное откло-

нение (σ), а для данных, не имеющих нормального распределения – медиана (Me) и интерквартильный размах в виде 25%-ного и 75%-ного процентилей ($Me [Q1;Q3]$). Сравнение двух выборок осуществлялось с применением непараметрического критерия Манна – Уитни для несвязанных групп, критерия Вилкоксона для связанных групп, корреляции оценивались с помощью критерия Спирмена. Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic curve, англ.) применялся для поиска диагностически значимой концентрации GDNF. Проводилось построение ROC-кривой с указанием площади под кривой (AUC). Выбор порога отсечения осуществлялся в точке графика с максимальной суммарной чувствительностью и специфичностью. Для определения риска неблагоприятного функционального исхода и риска летального исхода рассчитывался показатель ОР (относительный риск) с указанием 95%-ного доверительного интервала ОР при условии наличия предполагаемого фактора риска. Значимость связи фактора риска и исхода считалась доказанной в случае, если рассчитанный 95%-ый доверительный интервал ОР находился за пределами единицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика группы пациентов с ИИ по выраженности неврологического дефицита и функциональных нарушений представлена в табл. 1.

Средний уровень GDNF в группе больных ИИ (3,4 [2,8; 5,0] пг/мл) оказался статистически значимо выше, чем в группе здоровых (2,8 [2,6; 2,9] пг/мл), $p = 0,02$.

Полученные нами данные согласуются с рядом исследований, показавших, что при развитии ИИ происходит индуцированная нейровоспалением экспрессия GDNF в активированных астроцитах, клетках микроглии и инфильтрирующих макрофагах. Это способствует восстановлению нервных клеток (нейропротекции и репарации) после ишемического повреждения [8–11]. GDNF регулирует клеточную активность через увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{++} и взаимодействие с гликозил-фосфатидилинзитольным якорем на поверхности клетки, с которым связывается GFR α и далее передает сигнал через трансмембранный Ret – рецептор или молекулу адгезии нервной клетки, способствуя выживанию, росту нейронов и синаптогенезу [1, 2, 12].

Таблица 1

Оценка тяжести инсульта и выраженности функциональных нарушений у пациентов в острейшем и остром периодах заболевания

Параметр	Первые 48 ч (T_0)	7-е сут (T_1)	12–14-е сут (T_2)
NIHSS			
Менее 15 баллов, абс. (%)	38 (76)	41 (82)	41 (82)
15 баллов и более, абс. (%)	12 (24)	9 (18)	9 (18)
МШП			
0–2 балла, абс. (%)	0 (0)	–	12 (24)
3–6 баллов, абс. (%)	50 (100)		38 (76)
Уровень GDNF, пг/мл	3,4 [2,8; 5,0]	4,0 [2,9; 10,5]	–

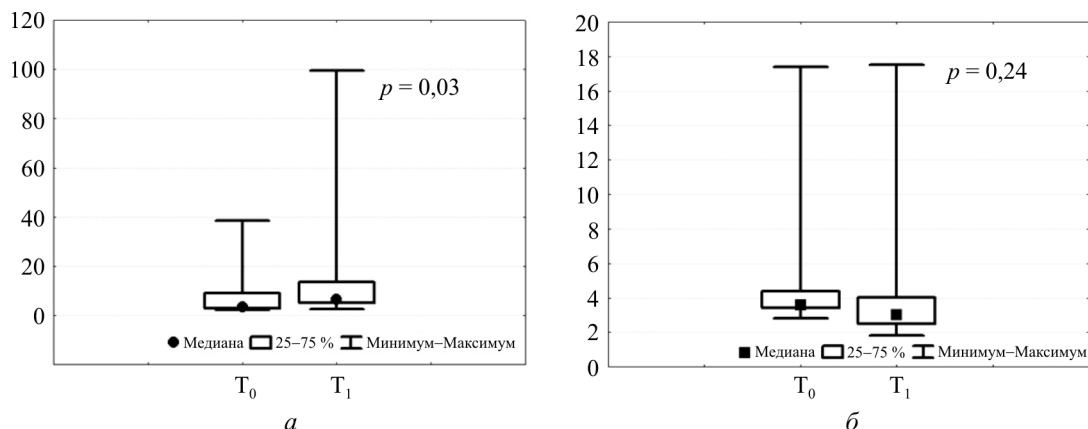


Рис. 1. Концентрация GDNF (нг/мл) в острейшем (T_0) и остром периоде (T_1) ИИ у пациентов с неблагоприятным (а) и благоприятным (б) прогнозом функционального восстановления

Статистически значимых корреляций между уровнем GDNF и тяжестью неврологического дефицита (по NIHSS), функциональных нарушений МШР, объемом очага ишемии у пациентов в острейшем периоде ИИ выявлено не было.

При сравнительном анализе уровня GDNF у пациентов с супра- и субтенториально расположенным очагом ишемии статистически значимых различий не получено ($p = 0,6$).

На момент T_2 благоприятный функциональный исход (0–2 балла по МШР) наблюдался у 12 пациентов (24 %), а неблагоприятный (3–6 баллов по МШР) – у 38 (76 %). У больных с неблагоприятным исходом за период T_0 – T_1 отмечалось статистически значимое повышение уровня GDNF (критерий Вилкоксона, $p = 0,03$, рис. 1), причем прирост составил более 30 %. У больных с благоприятным исходом уровень GDNF за период T_0 – T_1 статистически значимо не изменился ($p = 0,24$). Обнаружено, что риск неблагоприятного функционального исхода у пациентов через 14 дней от развития ИИ был в 2,8 раза выше при повышении уровня GDNF на 7-е сут от развития заболевания более чем

на 30 % по сравнению с его уровнем в первые 48 ч заболевания. Вероятно, что у данной категории больных на 7-е сут продолжается гиперэкспрессия нейротрофического фактора для защиты и восстановления поврежденной мозговой ткани.

Ранее данный факт в литературе описан не был. Однако существует ряд работ, в которых показана прогностическая значимость определения другого нейротрофина (BDNF – нейротрофического фактора мозга) у пациентов с ИИ. Так, в работе A. Lasek-Bal et al. (2015) показано, что предикторами неблагоприятного функционального исхода пациентов через 90 дней от развития инсульта являлись низкий уровень BDNF и выраженность неврологического дефицита по NIHSS более 4 баллов в острейшем периоде заболевания [13].

В остром периоде ИИ летальный исход наблюдался в 7 из 50 (14 %) случаев. Уровень GDNF (T_0) оказался статистически значимо ниже у пациентов, умерших в течение 14 дней от развития ИИ, чем у выживших больных (2,8 [2,4; 3,1] нг/мл и 3,5 [3,0; 5,6] нг/мл соответственно, $p = 0,01$). Возможно,

это связано с тем, что у пациентов с летальным исходом происходит срыв адаптационных возможностей организма, и не запускаются в должной мере нейропротекторные механизмы [14].

Определена точка ROC, равная концентрации GDNF в 2,9 нг/мл, позволяющая различить умерших и выживших больных с чувствительность метода 71,4 % и специфичностью 80,5 % (AUC составила 0,83, 95 % ДИ 0,65 – 0,97, $p = 0,01$) (рис. 2).

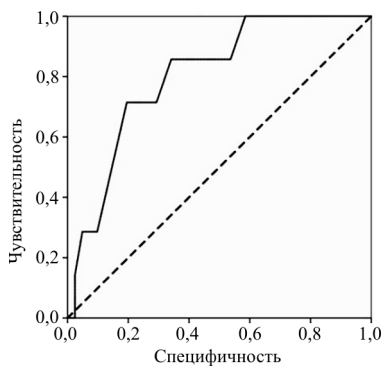


Рис. 2. ROC-кривая для прогнозирования летального исхода у пациентов в первые 14 суток от развития ИИ с помощью определения плазменного уровня GDNF (T_D)

Риск летального исхода в первые 14 суток ИИ оказался в 6,7 раза выше у тех пациентов, чей уровень GDNF в первые 48 ч от начала развития заболевания составил менее 2,9 нг/мл (OR = 6,7; 95 % ДИ [1,5–30,5]).

Выводы

У пациентов с ИИ происходит повышение плазменного уровня GDNF по сравнению со здоровыми лицами.

Предиктором неблагоприятного функционального исхода на 14-й день ИИ служит повышение в первые 7 сут заболевания уровня GDNF более чем на 30 %.

Фактором риска летального исхода в первые две недели ИИ является уровень GDNF менее 2,9 пг/мл, измеренный в первые 48 ч от возникновения заболевания.

Библиографический список

1. Шишкина Т.В., Ведунова М.В., Мищенко Т.А., Мухина И.В. Роль глиального нейротрофического фактора в функционировании нервной системы. *Современные технологии в медицине* 2015; 7 (4): 211–215.
2. Airaksinen M. S., Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3 (5): 383–394.
3. Митрошина Е.В., Абогессименгане Б.Ж., Уразов М.Д., Хамрауи И., Мищенко Т.А., Астраханова Т.А., Щелчкова Н.А., Латшин Р.Д., Шишкина Т.В., Белоусова И.И., Мухина И.В., Ведунова М.В. Адаптационная роль глиального нейротрофического фактора при ишемии головного мозга. *Современные технологии в медицине* 2017; 9 (1): 68–77.
4. Fantacci C., Capozzi D., Ferrara P., Chiaretti A. Neuroprotective Role of Nerve Growth Factor in Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Brain Sciences* 2013; 3 (3): 1013–1022.
5. Ведунова М.В., Сахарнова Т.А., Митрошина Е.В., Шишкина Т.В., Астраханова Т.А., Мухина И.В. Антигипоксические и нейропротективные свойства нейротрофических факторов BDNF и GDNF при гипоксии *in vitro* и *in vivo*. *Современные технологии в медицине* 2014; 6 (4): 38–47.
6. Zhang Y., Jiang H., Yue Y., Yin Y., Zhang Y., Liang Y., Li S., Wang J., Lu J., Geng D., Wu A., Yuan Y. The protein and mRNA expression levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in post stroke depression and major depressive disorder. *Sci Rep* 2017; 7 (1),

available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561249/>.

7. *Stamme T.M., Åberg N.D., Nilsson S., Jood K., Blomstrand K., Andreasson Ulf, Blennow K., Zetterberg H., Isgaard J., Svensson J., Jern C.* Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with poor long-term functional outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2016; 47 (7): 1943–1945.

8. *Azevedo MD, Sander S., Tenenbaum L.* GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease. *J Clin Med* 2020; 9 (2): 456–469.

9. *Smirkin A., Matsumoto H., Takahashi H., Inoue A., Tagawa M., Ohue S., Watanabe H., Yano H., Kumon J., Obnishi T., Tanaka J.* Iba1+NG2+ macrophage-like cells expressing a variety of neuroprotective factors ameliorate ischemic damage of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 603–615.

10. *Tokumine J., Kakimoto O., Cizkova D., Smith D.W., Marsala M.* Changes in spinal GDNF, BDNF, and NT-3 expression after transient spinal cord ischemia in the rat. *J Neurosci Res* 2003; 74: 552–561.

11. *Capani F., Quarracino C., Caccuri R., Sica R.E.* Astrocytes as the main players in primary degenerative disorders of the human central nervous system. *Front Aging Neurosci* 2016; 8, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4777729/>.

12. *Ibáñez C.F.* Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2013; 5(2), available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552510/>.

13. *Lasek-Bal A., Jędrzejowska-Szypułka H., Różycka J., Bal W., Holecki M., Duława J., Lewin-Kowalik J.* Low concentration of BDNF in the acute phase of ischemic stroke as a factor in poor prognosis in terms of functional status

of patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2015; 21: 3900–3905.

14. *Щелчкова Н.А., Кокая А.А., Беженарь В.Ф., Рождественская О.В., Мамедова М.А., Мищенко Т.А., Митрошина Е.В., Ведунова М.В.* Роль мозгового и глиального нейротрофических факторов при хронической внутриутробной кислородной депривации плода. *СТМ* 2020; 12 (1): 25–33.

REFERENCES

1. *Shishbkina T.V., Vedunova M.V., Mishchenko T.A., Mukhina I.V.* The Role of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in the Functioning of the Nervous System (Review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine* 2015; 7 (4): 211–215 (in Russian).

2. *Airaksinen M.S., Saarma M.* The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(5): 383–394.

3. *Mitroshina E.V., Abogessimengane B.Zh., Urazov M.D., Khamrauy I., Mishchenko T.A., Astrakhanova T.A., Shchelchikova N.A., Lapsbin R.D., Shishbkina T.V., Belousova I.I., Mukhina I.V., Vedunova M.V.* Adaptive Role of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Cerebral Ischemia. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* 2017; 9 (1): 68–77 (in Russian).

4. *Fantacci C., Capozzi D., Ferrara P., Chiaretti A.* Neuroprotective Role of Nerve Growth Factor in Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Brain Sciences* 2013; 3(3): 1013–1022.

5. *Vedunova M.V., Sakbarnova T.A., Mitroshina E.V., Shishbkina T.V., Astrakhanova T.A., Mukhina I.V.* Antihypoxic and Neuroprotective Properties of BDNF and GDNF in vitro and in vivo Under Hypoxic Conditions. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* 2014; 6(4): 38–47 (in Russian).

6. Zhang Y., Jiang H., Yue Y., Yin Y., Zhang Y., Liang Y., Li S., Wang J., Lu J., Geng D., Wu A., Yuan Y. The protein and mRNA expression levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in post stroke depression and major depressive disorder. *Sci Rep* 2017; 7(1), available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561249/>.
7. Stanne T.M., Åberg N.D., Nilsson S., Jood K., Blomstrand K., Andreasson Ulf, Blennow K., Zetterberg H., Isgaard J., Svensson J., Jern C. Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with poor long-term functional outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2016; 47(7): 1943–1945.
8. Azevedo MD, Sander S., Tenenbaum L. GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease. *J Clin Med* 2020; 9(2): 456–469.
9. Smirkin A., Matsumoto H., Takahashi H., Inoue A., Tagawa M., Obue S., Watanabe H., Yano H., Kumon J., Ohnishi T., Tanaka J. Iba1+/NG2+ macrophage-like cells expressing a variety of neuroprotective factors ameliorate ischemic damage of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 603–615.
10. Tokumine J., Kakinobana O., Cizkova D., Smith D.W., Marsala M. Changes in spinal GDNF, BDNF, and NT-3 expression after transient spinal cord ischemia in the rat. *J Neurosci Res* 2003; 74: 552–561.
11. Capani F., Quarracino C., Caccuri R., Sica R.E. Astrocytes as the main players in primary degenerative disorders of the human central nervous system. *Front Aging Neurosci* 2016; 8, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4777729/>.
12. Ibáñez C.F. Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2013; 5(2), available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552510/>.
13. Lasek-Bal A., Jędrzejowska-Szypulka H., Różycka J., Bal W., Holecki M., Duława J., Lewin-Kowalik J. Low concentration of BDNF in the acute phase of ischemic stroke as a factor in poor prognosis in terms of functional status of patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2015; 21: 3900 – 3905.
14. Shchelchkova N.A., Kokaya A.A., Bezhenar' V.F., Rozhdestvenskaya O.V., Mamedova M.A., Mishchenko T.A., Mitroshina E.V., Vedunova M.V. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Fetal Oxygen Deprivation. *STM* 2020; 12(1): 25–33 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 27.01.2021