

Биотехнологический подход для обоснования дифференцированного применения нейропротективной терапии у больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями



М.Г. Соколова



С.В. Лобзин

М.Г. Соколова, д.м.н., доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова¹
Е.В. Лопатина, д.б.н., зав. кафедрой нормальной физиологии²
С.В. Лобзин, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова¹
А.В. Гавриченко, аспирант³
А.А. Зуев, к.м.н., доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова¹
О.С. Рощина, аспирант³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург

Biotechnological approach for substantiation of differentiated application of neuroprotective therapy in patients with hereditary neuromuscular diseases

M. G. Sokolova, E. V. Lopatina, S. V. Lobzin, A. V. Gavrichenko, A. A. Zuev, O. S. Roshchina

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Institute for Physiology n.a. I.P. Pavlov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Наследственные нервно-мышечные болезни – группа генетических заболеваний, характеризующихся началом болезни в большинстве случаев в детском возрасте, имеющих неуклонно прогрессирующее течение патологического процесса, приводящее к быстрой инвалидизации больных и отличающееся высокой летальностью в возрасте 18–20 лет. Цель исследования. Изучить состояние внутриорганной среды у больных наследственными мышечными атрофиями и мышечными дистрофиями, используя тестирование в органотипической среде нервной ткани для обоснования назначения симптоматической нейропротективной терапии. **Материалы и методы.** Было обследовано 90 больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями (спинальные мышечные атрофии 1-го, 2-го и 3-го типа [n = 30], мышечная дистрофия Дюшенна [n = 60]); группа контроля – 30 здоровых человек. *In vitro* – эксплантаты сенсорных ганглиев 10–12-суточных куриных эмбрионов. Проведено комплексное клинко-лабораторное и экспериментальное исследование. Концентрации нейротрофических факторов (ФРГМ, ФРН, ЦНТФ) определяли иммуноферментным методом в образцах плазмы крови с использованием наборов фирмы RayBiotech и в соответствии с инструкциями производителя. Экспериментальное исследование проведено на 300 эксплантатах сенсорных ганглиев 10–12-дневных куриных эмбрионов, культивируемых в чашках Петри на подложках из коллагена в CO₂-инкубаторе (Sanyo, Япония) в течение 3 суток при 36,5 °C и 5% CO₂. Для уточнения биохимических механизмов, участвующих в патологических каскадах при наследственных нервно-мышечных заболеваниях, была разработана тест-система, которая включала в себя последовательное изучение плазмы крови больного в органотипической культуре ткани в разведении 1 : 70 с последующим добавлением в среду реагентов – синтетического фактора роста нерва (ФРН) (100 пг/мл). Культивирование эксплантатов осуществляли по методике, разработанной в НИИ физиологии им. И.П. Павлова. Для визуализации объектов использовали микроскоп Axiostar Plus (Carl Zeiss, Германия). Полученные изображения анализировали программой ImageJ. Для количественной оценки роста эксплантатов применяли морфометрический метод. Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение площади зоны роста эксплантата к исходной площади. Контрольное значение ИП принимали за 100%. **Результаты.** Концентрация ФРГМ имела наибольшие значения у больных прогрессирующими амиотрофиями, в то время как у больных прогрессирующими миодистрофиями содержание в крови этого фактора были на уровне, сопоставимом с контрольными данными, причем у части больных концентрация ФРГМ была

Summary

Hereditary neuromuscular diseases are a group of genetic diseases characterized by an onset of the disease in most cases in childhood, having a steadily progressive course of the pathological process, leading to more rapid disability of patients and having a high mortality rate at the age of 18–20 years. **Objective.** To study a condition of the intra-organ structure in patients with hereditary muscular atrophy and muscular dystrophy using testing of nerve tissue in the organotypic environment in order to justify the prescription of symptomatic neuroprotective therapy. **Materials and methods.** Ninety patients with hereditary neuromuscular diseases (spinal muscular atrophy types 1, 2 and 3 [n = 30], Duchenne muscular dystrophy [n = 60]) were examined; the control group consisted of 30 healthy people. *In vitro* – explants of sensory ganglia of 10–12-day-old chicken embryos. A comprehensive clinical, laboratory and experimental study was conducted. Concentrations of neurotrophic factors (Brain Growth Factor, Nerve Growth Factor, Ciliary Neurotrophic Factor) were determined by the enzyme immunoassay method in blood plasma samples using RayBiotech kits and in accordance with the manufacturer's instructions. The experimental study included 300 explants of sensory ganglia of 10–12-day chicken embryos cultured in Petri dishes on collagen substrates in a CO₂ incubator (Sanyo, Japan) for 3 days at 36.5 °C and 5% CO₂. In order to clarify the biochemical mechanisms involved in pathological cascades in patients with hereditary neuromuscular diseases, a test system was developed that included a sequential analysis of the patient's blood plasma in an organotypic tissue culture at a dilution of 1:70, followed by an addition of reagents to the medium: synthetic nerve growth factor (NGF) (100 pg/ml). Explant cultivation was carried out according to the method developed at Institute for Physiology n.a. I.P. Pavlov (Saint Petersburg, Russia). Visualization of the objects was made using Axiostar Plus microscope (Carl Zeiss, Germany). The resulting images were analyzed with the help of ImageJ software. A morphometric method was used to quantify the growth of explants. The area index (AI) was calculated as the ratio of the area of the explant growth zone to the initial area. AI reference value was 100%. **Results.** Brain Growth Factor concentration was at the highest level in patients with progressive amyotrophy, while in patients with progressive myodystrophy, the blood concentra-

ниже нормы. Концентрация ФРН имела наибольшие значения в группе больных прогрессирующими амиотрофиями. Плазма крови больных прогрессирующими амиотрофиями дозозависимо ингибирует рост нейритов спинальных ганглиев, а плазма крови больных миодистрофиями имеет нейрит-ослабленное влияние на рост нейритов. Введение синтетического ФРН (100 пг/мл) в органотипическую культуру ткани, содержащую плазму крови больных миодистрофиями, увеличивало значение индекса площади на 114,0 [111,0; 116,0]%; в эксплантатах, содержащих плазму крови больных прогрессирующими амиотрофиями, усиление роста нейритов не наблюдалось, ИП = 80,0 [74,5; 83,0]%. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об особенностях нейротрофической регуляции у больных наследственными мышечными атрофиями и мышечными дистрофиями, которые необходимо учитывать при проведении симптоматического лечения, направленного на стимулирование репаративных процессов в нервной ткани. Больным с нейрит-ослабленным действием плазмы крови рекомендовано проводить терапию нейропротективными препаратами, у больных с нейрит-ингибирующим эффектом на нейриты в органотипической культуре нервной ткани рекомендовано проводить подбор препарата в условиях *in vitro* индивидуально путем фармакологического анализа.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, мышечная дистрофия Дюшенна, органотипическая культура, сыворотка крови, реиннервация, нейрит-ингибирующий эффект, нейротрофины, лечение.

tion of this factor was at a level comparable to the control data, and in some patients the concentration of Brain Growth Factor was lower than normal. NGF concentration showed the highest values in the group of patients with progressive amyotrophies. Blood plasma of patients with progressive amyotrophy dose dependently inhibits the growth of neurites of the spinal ganglia, and blood plasma of patients with myodystrophy has a neurite-weakening effect on the growth of neurites. Introduction of synthetic NGF (100 pg/ml) to organotypic tissue culture containing blood plasma of patients with myodystrophy increased the area index value of 114.0 [111.0; 116.0]%; in explants containing blood plasma of patients with progressive amyotrophy, increased growth of neurites was not observed AI = 80.0 [74.5; 83.0]%. **Conclusion.** The data obtained are indicative of features of neurotrophic regulation in patients with hereditary muscular atrophy and muscular dystrophy, which should be taken into account when conducting symptomatic treatment aimed at stimulating reparative processes in the nervous tissue. We recommend patients with the neurite-weakening effect of blood plasma to have neuroprotective drugs therapy, and in case of patients with neuritis-inhibiting effect on neurites in organotypic culture of nervous tissue we recommend choosing a drug in vitro individually using pharmacological analysis.

Key words: spinal muscle atrophy, Duchenne muscular dystrophy, reinnervation process, blood serum, organotypic culture, neurite-inhibitory effect, neurotrophins, treatment.

Введение

Наследственные нервно-мышечные болезни – группа генетических заболеваний, характеризующихся началом болезни в большинстве случаев в детском возрасте, имеющих неуклонно прогрессирующее течение патологического процесса, приводящее к быстрой инвалидизации больных и отличающееся высокой летальностью в возрасте 18–20 лет [1]. К наиболее распространенным формам наследственных нервно-мышечных болезней нервной системы относятся прогрессирующие амиотрофии (спинальная мышечная атрофия и наследственная моторная и сенсорная невропатия) и прогрессирующие миодистрофии (мышечная дистрофия Дюшенна). До настоящего времени эти заболевания являются неизлечимыми, а применение традиционных подходов, направленных на усиление репаративных и протективных процессов в нервной ткани, к сожалению, не имеет научного обоснования. Эти заболевания возникают вследствие различных мутаций, но клиническим проявлением является картина миопатического синдрома. По нашему мнению, гибель большой популяции клеток у детей с данными заболеваниями из-за генетических дефектов создает специфическую внутриорганный среду вследствие активации антиапоптотических регулирующих пептидов, к которым также относятся нейротрофические факторы [2, 3]. Эти особенности, безусловно, необходимо учитывать при лечении наследствен-

ных нервно-мышечных заболеваний. Оценить состояние внутриорганной среды и дать рекомендации для дальнейшего лечения позволяют использование тест-системы, разработанной на основе органотипической культуры нервной ткани.

Цель исследования: изучить состояние внутриорганной среды у больных наследственными мышечными атрофиями и мышечными дистрофиями используя тестирование в органотипической среде нервной ткани для обоснования назначения симптоматической нейропротективной терапии.

Материалы и методы

Было обследовано 90 больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями (спинальные мышечные атрофии 1-го, 2-го и 3-го типа [$n = 30$], мышечная дистрофия Дюшенна [$n = 60$]); группа контроля – 30 здоровых человек. *In vitro* – эксплантаты сенсорных ганглиев 10–12-суточных куриных эмбрионов. Проведено комплексное клинико-лабораторное и экспериментальное исследование. Концентрации нейротрофических факторов (ФРГМ, ФРН, ЦНТФ) определяли иммуноферментным методом в образцах плазмы крови с использованием наборов фирмы RayBiotech и в соответствии с инструкциями производителя.

Экспериментальное исследование проведено в лаборатории возбуждаемых мембран Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. Применялись

методики культивирования нервной ткани, методы морфометрического, иммунохимического и гистологического исследований. Для исследования нейротрофических свойств плазмы крови у больных производили забор 5 мл венозной крови натощак в утренние часы. Центрифугировали, отделившуюся плазму крови перемещали в эпендорфы и замораживали при температуре -80°C . Влияние плазмы крови больных на рост нейритов спинальных ганглиев оценивали с помощью метода органотипической культуры ткани. В качестве экспериментальной модели использовались 10–12-дневные куриные эмбрионы, из которых выделяли спинномозговые ганглии на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника (L5–S1). Спинальные ганглии (эксплантаты) помещали на дно чашки Петри, покрытой коллагеновой пленкой. Каждая чашка Петри содержала по 20–25 эксплантатов. Для прикрепления эксплантатов к коллагеновой подложке закрытые чашки Петри помещали в термостат при температуре $36,8^{\circ}\text{C}$ на 10 минут, затем добавляли питательную среду. При культивировании использовали среды с pH 7,4 следующего состава: 40 % – раствор Хенкса; 40 % – среда Игла; 15 % – сыворотка эмбриональная телячья NuClone для культур клеток; 5 % – куриный эмбриональный экстракт; с добавлением глюкозы (0,6 %), инсулина (0,5 ед./мл), гентамицина (100 ед./мл), глутамина (0,35 %). Куриный эмбриональный экстракт готовили из 10–12-дневных куриных эмбри-

онов. Дальнейшее культивирование эксплантатов спинальных ганглиев осуществляли при 37 °C и 5% CO₂ в течение 3 суток в CO₂-инкубаторе (Sanyo, Япония). Для уточнения биохимических механизмов, участвующих в патологических каскадах при наследственных нервно-мышечных заболеваниях, была разработана тест-система, которая включала последовательное изучение плазмы крови больного в органотипической культуре ткани в разведении 1 : 70 с последующим добавлением в среду реагентов – синтетического фактора роста нерва (ФРН) (100 пг/мл).

Для изучения плазмы крови больного и дальнейшего фармакологического анализа использовали по 25–30 эксплантатов на одну исследуемую концентрацию с учетом того, что экспериментальное исследование состояло из 10 этапов, среднее число эксплантатов на одного больного составило 250–300 штук. Такое же количество эксплантатов было исследовано при изучении плазмы крови здоровых людей из контрольной группы.

Для получения прижизненной информации о состоянии клеток, формирующих зону роста эксплантатов спинальных ганглиев и ткани сердца, использовали аппаратно-программный комплекс для визуализации, обработки и анализа изображений ZEN_2009 и ZEN_2014 лазерного сканирующего микроскопа LSM-710 (Carl Zeiss, Германия). Микроскопические исследования выполнялись на оборудовании Центра коллективного пользования «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. Для визуализации объектов использовали микроскоп AxioStar Plus (Carl Zeiss, Германия) согласно методике ультрамикроскопии живых объектов [4]. Полученные изображения анализировали с помощью программы ImageJ. Полученные изображения анализировали с помощью программы ImageJ. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования

Исследования позволили обнаружить особенности нейротрофической регуляции у больных с наследствен-

ными нервно-мышечными заболеваниями, которые имеют важное значение для проведения симптоматической терапии. Концентрация ФРГМ имела наибольшие значения у больных прогрессирующими амиотрофиями, в то время как у больных прогрессирующими миодистрофиями содержание в крови этого фактора было на уровне, сопоставимом с контрольными данными, причем у части больных концентрация ФРГМ была ниже нормы. Концентрация ФРН имела наибольшие значения в группе больных прогрессирующими амиотрофиями. Значение индекса площади при изучении плазмы крови больных прогрессирующими амиотрофиями в разведении 1:70 было ниже контрольных значений в среднем на 25 % и составило $75,5 \pm 7,4\%$, было выявлено достоверное нейрит-ингибирующее действие плазмы крови ($p < 0,001$). Индекс площади в эксплантатах, содержащих плазму крови больных миодистрофией, имел значение $105,0 [102,0; 108,0]\%$, что было меньше значений индекса площади в контрольных эксплантатах – $114,0 [113,0; 115,0]$. В разведении 1:100 плазмы крови больных прогрессирующими амиотрофиями в органотипической культуре ткани был отмечен рост нейритов, значения индекса площади составляли $102,0 [100,0; 105,0]\%$. Результаты оценки ИП в исследуемых разведениях были проанализированы с использованием дисперсионного анализа. Получено, что фактор разведения плазмы крови статистически весомо влияет (критерий Краскела – Уоллиса $H = 53,6; p < 0,001$) на значение ИП, регистрируемое в опыте. Исследования показали, что плазма крови больных прогрессирующими амиотрофиями дозозависимо ингибирует рост нейритов спинальных ганглиев, а плазма крови больных миодистрофиями имеет нейрит-ослабленное влияние на рост нейритов. В серии экспериментов в условиях органотипического культивирования спинальных ганглиев 10–12-дневных куриных эмбрионов в присутствии плазмы крови больных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями было установлено, что введение синтетического фактора

роста нерва стимулирует рост нейритов в образцах, содержащих плазму крови больных мышечной дистрофией Дюшенна и имеет противоположное действие на образцы, содержащие плазму крови больных спинальной мышечной атрофией, то есть плазма крови имеет нейрит-ингибирующее действие. Введение синтетического ФРН (100 пг/мл) в органотипическую культуру ткани, содержащую плазму крови больных миодистрофиями, увеличивало значение индекса площади – $114,0 [111,0; 116,0]\%$; в эксплантатах, содержащих плазму крови больных прогрессирующими амиотрофиями, усиление роста нейритов не наблюдалось – ИП = $80,0 [74,5; 83,0]\%$. Статистическое исследование выявило корреляционную связь между уровнем концентрации нейротрофинов (ФРН и ФРГМ) и влиянием плазмы крови на рост нейритов ($p < 0,001$).

Обсуждение

Результаты клинико-лабораторного и экспериментального исследований выявили парадоксальные данные, которые указывают на особенности нейротрофической регуляции у больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями. Так, при добавлении в органотипическую культуру ткани плазмы крови исследуемых больных было выявлено, что сыворотка крови больных с поражением периферического двигательного нейрона имеет дозозависимое нейрит-ингибирующее действие. При разведении сыворотки крови 1:70 в исследуемых эксплантатах отмечалось достоверное снижение индекса площади сенсорного ганглия в сравнении с контрольной группой. При дальнейшем разведении сыворотки крови 1:100 отмечали увеличение индекса площади эксплантата. В экспериментальных образцах больных с первичным мышечным поражением значения индекса площади были сопоставимы с нормой. Была выявлена сильная корреляционная связь между фактом ингибирования роста нейритов в органотипической культуре ткани и концентрацией ФРН, ФРГМ и ЦНТФ в сыворотке крови больных с поражением периферического двигательного нейрона. Количественная оценка линейной связи

показала наличие статистически значимой ($p = 0,014$) сильной обратной (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,62$) связи. По нашему мнению, парадоксальный характер данного явления связан с чрезвычайно высокими концентрациями НТФ в крови у больных спинальной мышечной атрофией 1-го, 2-го и 3-го типа [5]. Возможно, что ингибирующие действие сыворотки больных *in vitro* связано с активацией как высокоаффинного рецептора Trk-A, так и Trk-B, через которые взаимодействует ФРГМ и Trk-C, с которым взаимодействует нейротрофин ЦНТФ. Таким образом можно предположить, что в ингибирующий эффект роста нейритов сенсорных ганглиев свой вклад вносят различные нейротрофины (ФРГМ, ФРН, ЦНТФ). Вследствие повышенной концентрации НТФ, возможно, происходит излишняя стимуляция тирозинкиназных рецепторов и нарушается нормальная работа системы «нейротрофин – рецептор – лиганд». Может, одновременное и (или) перекрестное взаимодействие ФРГМ, ФРН и ЦНТФ с несколькими типами рецепторов в такой комбинации – Trk-A, Trk-B, Trk-C приводит к ингибированию роста нейритов. Поэтому ФРН и ФРГМ оказывают противоположное действие на рост аксона, ингибируя его. Это положение подтверждают и ряд работ по изучению реиннервации у больных с нервно-мышечной патологией [6, 7]. Известно, что НТФ могут входить в контакт как с тирозинкиназными рецепторами (Trk-A, Trk-B, Trk-C), так и с рецептором p75 [8, 9]. Путем взаимодействия с p75NTR-рецептором нейротрофины могут индуцировать апоптоз, все остальные функции осуществляются путем взаимодействия с тирозинкиназными рецепторами [10]. Имея информацию, через какой рецепторный путь запускается процесс ингибирования нейритов спинномозговых ганглиев, можно понять внутринейронные биомолекулярные процессы данного явления. Однако доказано, что нейроны спинальных ганглиев 10–12-дневных куриных эмбрионов

экспрессируют максимальный уровень высокоаффинных тирозинкиназных рецепторов [11]. Поэтому ФРН, ФРГМ и ЦНТФ могут осуществлять контакт лиганд полипептидов с тирозинкиназными рецепторами (Trk-A, Trk-B, Trk-C). Следовательно, к сожалению, усиление нейротрофической регуляции у больных с поражением периферического двигательного нейрона (спинальные мышечные атрофии 1-го, 2-го и 3-го типа) не приводит к улучшению состояния больных, а способствует дальнейшему развитию заболевания и создает внутриорганные условия для поддержания прогрессирования болезни. Замыкается порочный круг, когда механизмы, направленные на улучшение жизнеспособности нервной ткани, приводят к гибели и несостоятельности нейронов из-за повышенной концентрации регуляторных белков. Эти данные подтверждают и результаты нейрофизиологического исследования, которые указывают на отсутствие достоверных реиннервационных потенциалов у больных с поражением периферического нейрона. Это позволило предположить, что у данных пациентов процесс реиннервации функционирует недостаточно активно, что в определенной мере способствует прогрессированию заболевания.

Выводы

Использование современных биотехнологий – иммуноферментного метода для определения биологически активных субстанций и метода органотипического культивирования – позволяет уточнить патогенез наследственных нервно-мышечных заболеваний и определить направление проведения терапевтических подходов. Впервые зарегистрировано повышенное содержание нейротрофинов ФРН и ФРГМ в плазме крови у больных с поражением двигательного нейрона со спинальной мышечной атрофией и снижение ФРГМ у больных с поражением мышечной системы с мышечной дистрофией Дюшенна. Полученные данные свидетельствуют об особенностях

нейротрофической регуляции у больных наследственными мышечными атрофиями и мышечными дистрофиями, которые необходимо учитывать при проведении симптоматического лечения, направленного на стимулирование репаративных процессов в нервной ткани. Больным с нейритом ослабленным действием плазмы крови рекомендовано проводить терапию нейропротективными препаратами, у больных с нейрит-ингибирующим эффектом на нейриты в органотипической культуре нервной ткани рекомендовано проводить подбор препарата в условиях *in vitro* индивидуально путем фармакологического анализа.

Список литературы

1. Неврология: национальное руководство. / Под ред. акад. РАМН Е.И. Гусева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 936 с. *Nevrologiya: nacional'noe rukovodstvo.* / Pod red. akad. RAMN E.I. Guseva. M.: GEOTAR-Media, 2009. 936 s.
2. Соколова М.Г. Нейротрофины – маркеры репаративно-деструктивного процесса у детей, больных детским церебральным параличом. // М.Г. Соколова. / Вестник СЗГМУ. 2015. Т. 7. № 1. С. 93–97. *Sokolova M. G. Nejtrofiny – markery repara-tivno-destruktiwno processa u detej bol'nyh det'skim cerebra'l'nym paralichom.* // M. G. Sokolova. / Vestnik SZGMU. 2015. T. 7. – N 1. S. 93–97.
3. Davies A. M. The role of neurotrophins in the developing nervous system. // J. Neurobiol. 1994. V. 25, N 11. P. 1134–1148.
4. Свищев Г. М. Конфокальная микроскопия и ультрамикроскопия живой клетки. / Г. М. Свищев. М.: Физматлит, 2011. 120 с.
5. Sokolova M. G. High level expression of neurotrophins in serum of patients with SMA type II – mechanism of the plasticity of the nervous system or of a factor which promotes further progression of the disease. / M. G. Sokolova, V. A. Penniyaynen, S. V. Lobzin. // Abstracts of the 9-th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair. Leipzig, 2016. P. 232.
6. Sokolova M. G. Study of reinnervation process in patients with 2 type of spinal muscular atrophy: clinical experimental study. / M. Sokolova, V. Penniyaynen, A. Kipenko, N. Aleksandrov, E. Lopatina. // Act Nerv Super Rediviva. 2015. Vol. 57, N4. P. 128–131.
7. Соколова М. Г. Оценка реиннервационного процесса у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа в комплексном клинико-экспериментальном исследовании. // М. Г. Соколова, В. А. Пенниайнен, М. В. Резванцев, С. В. Лобзин, Н. Ю. Александров. / Вестник СЗГМУ. 2014. Т. 6. № 4. С. 45–52.
8. Bartkowska K. Neurotrophins and their receptors in early development of the mammalian nervous system. / K. Bartkowska, K. Turlejski, R. L. Djavadian. // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). – 2010. Vol. 70, N4. P. 454–467.
9. Urbaniak A. P75NTR receptor-role in cell growth and apoptosis. / A. Urbaniak // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). 2012. Vol. 66, P. 304–310.
10. Chapleau C. A. Divergent roles of p75NTR and Trk receptors in BDNF's effects on dendritic spine density and morphology. / C. A. Chapleau, L. Pozzo-Miller. // Neural Plast. 2012. Vol. 2012. Art. ID 578057, 9 p. [Electronic resource]. <https://www.hindawi.com/journals/np/2012/578057/>.
11. Meakin S. O. Molecular investigations on the high-affinity nerve growth factor receptor. / S. O. Meakin, E. M. Shooter. // Neuron. 1991. Vol. 6, N1. P. 153–163.

Для цитирования: Соколова М. Г., Лопатина Е. В., Лобзин С. В., Гавриченко А. В., Зуев А. А., Рощина О. С. Биотехнологический подход для обоснования дифференцированного применения нейропротективной терапии у больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями. Медицинский алфавит. 2020; (22): 48–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-48-51>

For citation: Sokolova M. G., Lopatina E. V., Lobzin S. V., Gavrichenko A. V., Zuev A. A., Roshchina O. S. Biotechnological approach for substantiation of differentiated application of neuroprotective therapy in patients with hereditary neuromuscular diseases. Medical alphabet. 2020; (22): 48–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-48-51>