



УДК 577.112.6:615.214.31

НЕЙРОТРОФИН-4: ОТКРЫТИЕ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ОРГАНАМ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

© 2026 г. Т. А. Гудашева^{*, #}, Н. И. Соколенко^{*}, К. Н. Колясникова^{*},
П. Ю. Поварнина^{*}, В. Л. Дорофеев^{*}

** ФГБНУ “ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий”,
Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8*

Поступила в редакцию 01.09.2025 г.

После доработки 26.09.2025 г.

Принята к публикации 28.09.2025 г.

Нейротрофин-4 (NT-4) – наименее изученный представитель семейства нейротрофинов – белков, играющих ключевую роль в развитии и функционировании нервной системы. В обзоре представлены современные данные о его открытии, структуре, тканевой локализации и биологических функциях. Показано, что NT-4, подобно BDNF, взаимодействует преимущественно с рецептором TrkB, но обладает рядом уникальных особенностей в механизме действия и спектре физиологических эффектов. Рассмотрено участие NT-4 в регуляции сенсорной иннервации, контроля аппетита, формирования долговременной памяти, поддержании фертильности и двигательной иннервации мышц. Обобщены нейротрофические свойства NT-4 на моделях нейродегенеративных заболеваний, травм мозга и инсульта, а также его возможная роль в патогенезе психических расстройств, зависимости и других заболеваний. Подчеркнут терапевтический потенциал NT-4 и актуальность разработки его низкомолекулярных миметиков.

Ключевые слова: нейротрофины, NT-4, открытие, структура, физиологические функции, фармакологические эффекты

DOI: 10.7868/S1998286026020034

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	166
2. ОТКРЫТИЕ NT-4	166
3. СТРУКТУРА NT-4	167
4. РЕЦЕПТОРЫ NT-4	167
5. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ NT-4 В ОРГАНИЗМЕ	168
6. СВЯЗЬ NT-4 С НЕЙРОМЕДИАТОРНЫМИ СИСТЕМАМИ	168
7. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ NT-4	169
7.1. Участие NT-4 в формировании чувства насыщения при потреблении пищи	169
7.2. Связь NT-4 с эндокринной системой	169
7.3. Вовлеченность NT-4 в чувствительную иннервацию кожи	169
7.4. Защитные функции NT-4 в отношении сетчатки глаза	169

Сокращения: BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – мозговой нейротрофический фактор; ERK (extracellular signal-regulated kinase) – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; LTP (long-term potentiation) – долговременная потенция; MAPK (mitogen-activated protein kinase) – митоген-активируемая протеинкиназа; NGF (nerve growth factor) – фактор роста нервов; NT-3 (neurotrophin-3) – нейротрофин-3; NT-4 (neurotrophin-4) – нейротрофин-4; TrkA (tropomyosin-related kinase A) – нейротрофиновые тирозинкиназные рецепторы типа A; TrkB (tropomyosin-related kinase B) – нейротрофиновые тирозинкиназные рецепторы типа B; TrkC (tropomyosin-related kinase C) – нейротрофиновые тирозинкиназные рецепторы типа C; TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) – ванилоидные рецепторы 1 типа.

[#] Автор для связи: (тел.: +7 (916) 803-33-35; эл. почта: tata-sosnovka@mail.ru; gudasheva_ta@academpharm.ru).

7.5. Связь NT-4 с состояниями зависимости	170
7.6. Вовлеченность NT-4 в двигательную иннервацию скелетных мышц	170
7.7. NT-4 и женская фертильность	170
7.8. Различия в физиологических функциях NT-4 и BDNF	170
8. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ NT-4	170
9. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О СВЯЗИ NT-4 С ПАТОГЕНЕЗОМ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	171
10. НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИМЕТИКИ НЕЙРОТРОФИНОВ	172
11. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	172
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	173

1. ВВЕДЕНИЕ

Нейротрофины – семейство структурно родственных белков, которые играют важную роль в развитии нервной системы, поддерживают ее функционирование во взрослом организме, а также выполняют трофические и регуляторные функции в отношении многих других систем организма [1]. У позвоночных это семейство включает фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), открытый в 1954 г. [2], мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), открытый в 1982 г. [3], нейротрофин-3 (NT-3), открытый в 1990 г. [4], и нейротрофин-4 (NT-4), открытый в 1991 г. [5].

NT-4 – наименее изученный нейротрофин. По данным базы PubMed, BDNF посвящено более 35 тысяч статей, NGF – более 18 тысяч, NT-3 – около 3 тысяч, а NT-4 – менее 1.5 тысяч. В обзоре представлены данные о физиологических функциях NT-4, его фармакологических эффектах и вовлеченности в патогенез различных заболеваний.

2. ОТКРЫТИЕ NT-4

Ген *nt-4* был впервые выделен в 1991 г. в Каролинском институте (Швеция) профессором Hallböök et al. [5] при изучении эволюционной консервативности нейротрофинов позвоночных. При секвенировании генома шпорцевой лягушки был обнаружен новый ген, включающий фрагменты, идентичные консервативным последовательностям генов *ngf*, *bdnf* и *nt-3*. Этот ген кодировал предполагаемый белок со структурными особенностями, характерными для предшественников нейротрофинов, т.е. содержал области сигнального пептида, пробелка и зрелого белка с шестью цистеиновыми остатками, разделенными консервативными участками. Полученный на основе выделенного гена рекомбинантный белок имел 60, 58 и 51% гомологии с мышинными NGF, BDNF и NT-3 соответственно. Было установлено [5],

что этот белок, как и BDNF, стимулирует рост сенсорных нейронов спинальных ганглиев и нижнего ганглия блуждающего нерва куриных эмбрионов, при этом, в отличие от NGF, он не влияет на рост симпатических нейронов.

Человеческий NT-4 был независимо идентифицирован двумя научными группами с использованием разных методик. В фармацевтической компании Regeneron Pharmaceuticals (Нью-Йорк, США) для идентификации предполагаемого гена *nt-4* получили фрагменты ДНК человека и крысы с помощью ПЦР с использованием праймера, соответствующего консервативному для NGF, BDNF и NT-3 участку (QYF(F/Y)ET), а также обратного праймера, соответствующего участку SKAKQS NT-4 шпорцевой лягушки и гадюки, потенциально консервативному для отдаленно-родственных генов *nt-4*, поскольку он граничит с одним из шести консервативных для всех нейротрофинов цистеиновых остатков [6]. Полученные фрагменты затем использовали для скрининга геномных библиотек человека и крысы, что позволило выявить гены, предположительно кодирующие человеческий и крысиный NT-4. Клонированный в клетках COS человеческий NT-4 оказался на 65 и 95% идентичен NT-4 лягушки и крысы соответственно. В геноме человека была выявлена еще одна кодирующая последовательность, в значительной степени гомологичная человеческому и крысиному *nt-4*, однако не способная кодировать функциональный нейротрофин из-за содержащихся в ней множественных сдвигов рамки считывания, внутреннего стоп-кодона и отсутствия характерных для нейротрофинов консервативных признаков, таких как сайт расщепления, необходимый для высвобождения зрелой формы, и два абсолютно консервативных цистеина [6]. Эта последовательность была определена как псевдоген человеческого NT-4.

Одновременно человеческий NT-4 был идентифицирован в лаборатории компании Genentech (Калифорния, США). Для этого были получены фрагменты ДНК человека с помощью ПЦР с использованием в качестве праймеров олигонуклеотидов, соответствующих консервативным участкам, общим для NGF, BDNF и NT-3 [7]. Фрагменты, которые не гибридизовались с олигонуклеотидами, кодирующими уникальные последовательности NGF, BDNF и NT-3, секвенировали и соответствующие им потенциальные белки анализировали на предмет гомологии с известными нейротрофинами. Так, был обнаружен ген, кодирующий нейротрофин, отличный от NGF, BDNF и NT-3. Поскольку он был только на 65% гомологичен NT-4 шпорцевой лягушки (степень гомологии, близкая к таковой у разных нейротрофинов), то было предположено, что это новый нейротрофин, и ему было дано название нейротрофин-5 (NT-5). С тех пор NT-4 в некоторых работах обозначают как NT-5 или NT-4/5.

3. СТРУКТУРА NT-4

Кристаллическая структура NT-4 была впервые определена в 1999 г. Robinson et al. [8]. Зрелый человеческий NT-4, как и другие нейротрофины, представляет собой гомодимер, каждый мономер которого содержит восемь β -тяжей, которые формируют четыре антипараллельные пары. Эта структура стабилизируется “цистиновым узлом”, образованным тремя дисульфидными связями. β -Тяжи соединены тремя экспонированными β -поворотными петлями 1, 2, 4 и удлиненной петлей 3, содержащей три обратных β -изгиба [9] (рис. 1). Каждый мономер NT-4 состоит из 129 а.о. и имеет молекулярную массу 14 кДа [6].



Рис. 1. Кристаллическая структура гомодимера NT-4 [9].

4. РЕЦЕПТОРЫ NT-4

Основные физиологические функции нейротрофинов реализуются при их взаимодействии со специфическими тирозинкиназными Trk-рецепторами (TrkA, TrkB, TrkC) [10]. NGF взаимодействует с TrkA, BDNF – с TrkB, NT-3 – со всеми типами Trk-рецепторов, связываясь с наибольшей аффинностью с TrkC [11]. Для NT-4 установлено, что он, как и BDNF, активирует TrkB-рецепторы. Так, NT-4 конкурентно вытеснял BDNF, связанный с TrkB, в культуре трансгенных мышинных фибробластов линии NIH-3T3, но не влиял на связывание NGF с TrkA и NT-3 с TrkC [12]. Кроме того, с помощью вестерн-блот-анализа было установлено, что NT-4 вызывает фосфорилирование TrkB, но не других Trk-рецепторов [13]. Специфика взаимодействия нейротрофинов с Trk-рецепторами схематично представлена на рис. 2.

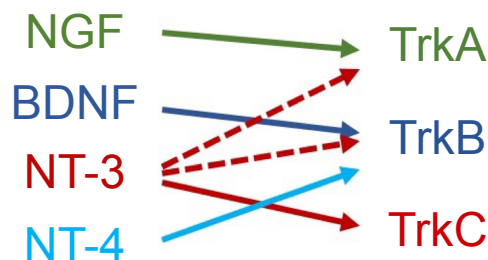


Рис. 2. Схема взаимодействия нейротрофинов с Trk-рецепторами.

Есть также данные о слабом взаимодействии NT-4 с TrkA-рецепторами. Например, было показано [6], что NT-4 увеличивает выживаемость экспрессирующих только TrkA-рецепторы трансгенных клеток NIH-3T3, но в гораздо меньшей степени, чем когда эти клетки экспрессируют только TrkB.

В ряде работ были выявлены различия во взаимодействии BDNF и NT-4 с TrkB-рецепторами. Так, было установлено, что NT-4, в отличие от BDNF, не вызывает морфологическую трансформацию клеток NIH-3T3, экспрессирующих TrkB-рецепторы, у которых консервативный для всех Trk-рецепторов Cys345 во втором иммуноглобулин-подобном мотиве внеклеточного домена заменен на Ser [13]. На первичной культуре кортикальных нейронов крысы было показано, что интенсивность и продолжительность активации TrkB-рецепторов под действием экзогенных BDNF и NT-4 сходны, однако BDNF на 50% уменьшает поверхностный пул рецепторов почти в 2 раза быстрее (2–3 ч), чем NT-4 (4–5 ч) [14].

Получены данные, свидетельствующие о том, что у BDNF и NT-4 имеются различия в активации пострецепторных сигнальных каскадов TrkB-рецепторов. Так, было установлено [15], что у трансгенных мышей с мутантными по сайту связывания адаптерного белка Sch TrkB-рецепторами практически полностью отсутствуют NT-4-зависимые сенсорные нейроны, при этом количество BDNF-зависимых нейронов лишь незначительно снижено. На культуре кортикальных нейронов, полученных от этих трансгенных мышей, с помощью вестерн-блот-анализа было показано, что NT-4 вызывает значительно менее выраженную (как по величине, так и по длительности) активацию MAPK/ERK пострецепторного сигнального каскада TrkB-рецепторов по сравнению с BDNF [15].

5. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ NT-4 В ОРГАНИЗМЕ

NT-4 обнаружен у позвоночных как в ЦНС, так и за ее пределами.

В головном мозге крыс мРНК NT-4 в наибольших количествах присутствует в продолговатом мозге, особенно в красном ядре, отвечающем за координацию движений, в стволе мозга, особенно в ретикулярной формации и голубом пятне; в более низких концентрациях – в гипоталамусе, таламусе, обонятельных луковицах, гиппокампе, септуме, стриатуме, коре и мозжечке [16]. мРНК NT-4 была также обнаружена в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга крыс как в его передних, так и в задних рогах [17]. У человека, согласно “The Human Protein Atlas”, мРНК NT-4 в пределах ЦНС содержится во всех отделах головного мозга и в спинном мозге, при этом в наибольших количествах в хороидном плексусе (сосудистое сплетение в желудочках мозга, вырабатывающее цереброспинальную жидкость), коре, среднем, продолговатом мозге и мосту [18]. Следует отметить, что NT-4 экспрессируется во взрослом головном мозге в значительно меньшей степени, чем BDNF. С использованием иммуоферментного анализа было установлено, что в то время как BDNF содержится в мозге мышей и крыс в максимальных концентрациях до сотен нанограмм на грамм веса ткани [19], то NT-4 – в концентрациях до десятых долей нанограмм на грамм веса ткани [16].

За пределами ЦНС у взрослых крыс мРНК NT-4 в больших количествах содержится в предстательной железе, яичниках и тимусе, в меньших количествах – в скелетных мышцах, легких, сердце, желудке, тонком кишечнике, печени, селезенке, почках [6, 7]. У человека в порядке снижения концентрации: в простате, коже, скелетных мышцах, пищеводе, влагалище, слюнных железах,

мочевом пузыре, молочных железах, шейке матки, легких, семенных пузырьках, тимусе, фаллопиевых трубах, плаценте, языке, гипофизе, щитовидной железе, эпидидимусе, сердечной мышце, миндалинах, яичниках [20].

6. СВЯЗЬ NT-4 С НЕЙРОМЕДИАТОРНЫМИ СИСТЕМАМИ

NT-4, как и BDNF, выполняет трофические и регуляторные функции в отношении дофамин-, серотонин-, ГАМК-, глутамат- и холинергических нейронов. Эффекты этих нейротрофинов во многом пересекаются, при этом они могут качественно или количественно различаться. Так, было показано [21], что оба нейротрофина улучшают выживаемость культивируемых в бессывороточной среде дофаминергических нейронов вентральной области среднего мозга крысиных эмбрионов, содержащей зачаток черной субстанции. При этом BDNF в наиболее эффективной концентрации (25 нг/мл) увеличивал количество выживших в течение 7 дней нейронов в 3 раза, а NT-4 в наиболее эффективной концентрации (10 нг/мл) – в 7 раз. Оба нейротрофина почти в 3 раза увеличивали содержание дофамина в этой культуре, однако NT-4 не влиял на обратный захват дофамина, а BDNF его усиливал. Как BDNF, так и NT-4 не оказывали статистически значимого влияния на выживаемость ГАМКергических нейронов вентральной области среднего мозга крысиных эмбрионов, культивируемых в бессывороточной среде, но увеличивали примерно в равной степени обратный захват и содержание ГАМК; при этом только BDNF повышал активность глутаматдекарбоксилазы [21]. Эти данные свидетельствуют о роли NT-4 в развитии черной субстанции, вовлеченной в контроль движений. Поскольку как NT-4, так и TrkB-рецепторы экспрессируются, согласно “The Human Protein Atlas” [22, 23], в черной субстанции и в мозге взрослого человека, NT-4 может принимать участие в регуляции функционирования этой структуры. В экспериментах *in vivo* NT-4, как и BDNF (но не NGF и NT-3), при хроническом введении крысам в черную субстанцию усиливал метаболизм и высвобождение дофамина, а также метаболизм серотонина и ГАМК в стриатуме [24]. Эти эффекты NT-4 указывают на его возможную вовлеченность в патогенез болезни Паркинсона и/или антипаркинсонический потенциал.

Установлено, что NT-4 и BDNF увеличивают активность ацетилтрансферазы на культуре эмбриональных крысиных мотонейронов [25].

В электрофизиологических исследованиях на срезах мозга мышей было показано, что NT-4, как и BDNF, стимулирует глутаматергическую кортикостриарную передачу, при этом NT-4 ингибирует эффект BDNF, а BDNF не влияет на эффект NT-4 [26]. Исследования на культуре клеток линии COS-7, соэкспрессирующих полноразмерную форму TrkB-рецептора и его изоформу TrkB.T1, лишенную киназного домена, показали, что внесение NT-4 после BDNF способствовало увеличению соотношения TrkB.T1/TrkB, чем может быть обусловлено подавление эффектов BDNF под действием NT-4 [26].

7. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ NT-4

Большинство исследований по изучению физиологических функций NT-4 было проведено на нокаутных мышах (NT-4^{-/-}). Мыши NT-4^{-/-}, в отличие от мышей, нокаутных по генам других нейротрофинов, полностью жизнеспособны и не имеют выраженных нарушений, однако у них наблюдается значительная потеря сенсорных нейронов как соматической (спинальные ганглии, каменистый ганглий языкоглоточного нерва, коленчатый ганглий лицевого нерва), так и вегетативной нервной системы (нижний ганглий блуждающего нерва), а также симпатических нейронов, иннервирующих мозговое вещество надпочечников [27, 28].

7.1. Участие NT-4 в формировании чувства насыщения при потреблении пищи

Снижение на ~50% по сравнению с мышами дикого типа количества сенсорных нейронов блуждающего нерва ассоциировано у мышей NT-4^{-/-} с практически полным отсутствием их терминалей в мышечном слое проксимального отдела тонкого кишечника (механорецепторы) [29], а также значительным (на 55–75% в разных отделах) сокращением их количества в слизистой оболочке тонкого кишечника (хеморецепторы), но не в слизистой желудка [30]. У таких мышей выявляются нарушения чувства насыщения при потреблении пищи. Так, у мышей NT-4^{-/-}, в отличие от мышей дикого типа, не снижаются количество и продолжительность потребления пищи в ответ на внутрижелудочное введение липидов, но не глюкозы, что свидетельствует о дефиците преабсорбционной обратной связи от тонкого кишечника при потреблении макронутриентов [31]. В исследовании [29] было показано, что у нокаутных по *nt-4* мышей по сравнению с мышами дикого типа увеличена продолжительность приема твердой пищи и увеличен объем потребляемой жидкой пищи. При этом из-за компенсаторных измене-

ний других параметров пищевого поведения общее ежедневное потребление пищи и масса тела остаются нормальными. Также было установлено, что индукция гиперфагии посредством высокожировой диеты приводила у мышей NT-4^{-/-} к увеличению потребления калорий по сравнению с мышами дикого типа [32]. Все эти данные свидетельствуют в пользу участия NT-4 в контроле аппетита за счет регуляции обратной связи от тонкого кишечника.

7.2. Связь NT-4 с эндокринной системой

У мышей NT-4^{-/-} более чем на 50% по сравнению с мышами дикого типа снижено количество симпатических преганглионарных нейронов, иннервирующих хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников [33]. Были получены данные, свидетельствующие в пользу того, что снижение количества этих нейронов связано с отсутствием их трофической поддержки NT-4, в норме секретируемого хромаффинными клетками [33]. Так, удаление мозгового вещества надпочечников у крыс приводило к дегенерации иннервирующих их симпатических нейронов, а введение NT-4 в надпочечник, лишенный мозгового вещества, полностью предотвращало эту дегенерацию [33]. Таким образом, NT-4, по-видимому, вовлечен в формирование и поддержание функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

7.3. Вовлеченность NT-4 в чувствительную иннервацию кожи

У мышей NT-4^{-/-}, начиная с 7-недельного возраста, наблюдается прогрессирующая потеря рецепторов волосяных фолликулов и соответствующих нейронов спинальных ганглиев, что свидетельствует о зависимости этих нейронов от NT-4 только во взрослом возрасте [34]. В исследовании [35] было показано, что сверхэкспрессия NT-4 в коже мышей под контролем промотора гена кератина 14 приводит к увеличению иннервации кожи, а именно к увеличению количества рецепторов волосяных фолликулов и телец Мейснера. То же наблюдается и при сверхэкспрессии BDNF в коже, при этом NT-4, в отличие от BDNF, не способствует увеличению количества телец Меркеля [35]. Таким образом, NT-4 участвует в регуляции чувствительности кожи к механическим воздействиям.

7.4. Защитные функции NT-4 в отношении сетчатки глаза

На нокаутных по *nt-4* мышах было установлено, что NT-4 принимает участие в поддержании

выживаемости нейронов сетчатки в патологических условиях. У таких мышей экспериментальная ишемия сетчатки приводила к значительно более выраженным апоптозу ганглионарных нейронов и уменьшению толщины внутреннего слоя сетчатки (внутренних зернистого и сплетениевидного слоев) по сравнению с мышами дикого типа [36]. При этом отсутствие NT-4 не влияло на развитие и структуру сетчатки в физиологических условиях [36].

7.5. Связь NT-4 с состояниями зависимости

В ряде работ была показана вовлеченность NT-4 в патогенез состояний зависимости. Методами иммуногистохимии установлено, что у крыс с героиновой зависимостью по сравнению с контрольной группой иммунореактивность к NT-4 (как и к BDNF) значительно снижена в прилежащем ядре мозга (важная часть системы вознаграждения), а на фоне синдрома отмены иммунореактивность к NT-4 и BDNF в прилежащем ядре была увеличена по сравнению с контрольной группой [37]. У мышей NT-4^{-/-} снижена толерантность к морфину по сравнению с мышами дикого типа, однако не наблюдаются изменения сенситизации и выраженности синдрома отмены [38].

Кроме того, у мышей NT-4^{-/-} по сравнению с мышами дикого типа снижена выраженность морфиновой анальгезии [39]. Эти данные в совокупности с выявленным увеличением высвобождения NT-4 в срезах ствола мозга мышей при их обработке морфином свидетельствуют о том, что анальгетический эффект последнего может модулироваться NT-4 [39].

7.6. Вовлеченность NT-4 в двигательную иннервацию скелетных мышц

NT-4 участвует в поддержании и ремоделировании двигательной иннервации скелетных мышц в зависимости от их активности. Так, на крысах было показано, что электрическая стимуляция скелетных мышц приводит к увеличению экспрессии в них мРНК NT-4, а блокада нервно-мышечной трансмиссии – к снижению; введение NT-4 в мышцу приводило к увеличению ее двигательной иннервации [40].

7.7. NT-4 и женская фертильность

NT-4 играет важную роль в развитии фолликулов и созревании ооцитов. Была выявлена корреляция между содержанием NT-4 в фолликулярной жидкости и созревaniem ооцитов. Так, добавление

NT-4 в культуру мышинных преантральных фолликулов стимулировало их рост и продукцию эстрадиола и прогестерона [41]. Аналогичные результаты были получены и на культивируемых вторичных человеческих фолликулах [42].

7.8. Различия в физиологических функциях NT-4 и BDNF

Для сравнения биологической активности NT-4 и BDNF были получены трансгенные мыши, у которых ген *bdnf* был заменен на кодирующую последовательность *nt-4* (*bdnf^{nt-4/nt-4}*) [43]. Мыши, экспрессирующие NT-4 вместо BDNF, были жизнеспособны, в отличие от нулевых мутантов BDNF, которые умирали вскоре после рождения, что свидетельствует о том, что NT-4 может частично компенсировать функции BDNF. Эти мыши были более мелкими, чем мыши дикого типа, у них развивались поражения кожи головы и шеи, и большинство самцов оказались бесплодными. У мышей *bdnf^{nt-4/nt-4}* было статистически значимо больше нейронов в вестибулярных ганглиях, чем у животных дикого типа, что позволяет предположить, что NT-4 – более активный трофический фактор, чем BDNF для этих нейронов. Интересно, что количество нейронов в вестибулярном, коленчатом, узловатом и каменистом черепных сенсорных ганглиях было на 17–27% больше у мышей *bdnf^{nt-4/-}* по сравнению с мышами *bdnf^{+/-}*, что свидетельствует о том, что одна копия *nt-4* обеспечивает большую трофическую поддержку этих нейронов, чем одна копия *bdnf*. Таким образом, NT-4 – более мощный фактор выживания, чем BDNF, для многих типов сенсорных нейронов. Сходные данные были получены и для гиппокампальных нейронов [43]: нейроны, в которых одна или обе копии *bdnf* были заменены на *nt-4*, формировали большее количество функциональных синапсов, чем культуры дикого типа. В этой связи интересно отметить, что у мышей NT-4^{-/-} была ухудшена долговременная память по сравнению с мышами дикого типа, а электрофизиологические исследования выявили у них дефицит LTP в гиппокампе [44].

8. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ NT-4

Нейропротекторные эффекты NT-4 выявлены на моделях болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона, а также на моделях травмы мозга и инсульта.

Внутригиппокампальная трансплантация модифицированных фибробластов, экспрессирующих NT-4, крысам с экспериментальной болезнью

Альцгеймера, индуцированной двусторонней перерезкой септо-гиппокампального пути, приводила к увеличению на 30% выживаемости нейронов гиппокампа, а также к значительному улучшению пространственной памяти в водном лабиринте Морриса по сравнению с крысами, которым трансплантировали обычные фибробласты [45]. На модели болезни Паркинсона, индуцированной односторонним введением 6-OHDA в стриатум крысам, NT-4 при внутримозговом введении стимулировал рост волокон нигральных эмбриональных трансплантатов, а также улучшал функциональное состояние животных, практически полностью снимая метамфетамин-индуцированные ротации [46]. На модели болезни Гентингтона, индуцированной введением квинолината в стриатум крысам, введение экспрессирующих NT-4 фибробластов приводило к улучшению выживаемости проекционных нейронов стриатума [47].

Внутримозговое введение NT-4 крысам с экспериментальной травмой мозга снижало на 50% гибель пирамидальных клеток гиппокампа, избирательно уязвимых к повреждению на данной модели [48]. Защитная роль NT-4 в отношении этих нейронов была подтверждена на нокаутных по *nt-4* мышях, у которых травма мозга приводила к снижению выживаемости пирамидальных нейронов гиппокампа, а также к ухудшению неврологического статуса по сравнению с мышами дикого типа [48].

NT-4 также был эффективен на модели ишемического инсульта, индуцированного транзиторной окклюзией средней мозговой артерии у крыс: внутримозговое введение нейротрофина за сутки до и затем сразу после моделирования ишемии приводило к снижению инфаркта мозга на 34% по сравнению с животными, получавшими цитохром *c*, использовавшийся в качестве контрольного белка [49]. В условиях экспериментальной неполной глобальной ишемии, индуцированной двусторонней окклюзией общих сонных артерий у крыс, было установлено, что снижение гибели клеток гиппокампа вследствие 2-месячных упражнений на беговой дорожке до моделирования ишемии, ассоциировано с восстановлением уровня NT-4 в гиппокампе [50].

На модели внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных крысят, индуцированного внутримозговым введением коллагеназы, NT-4 при 7-дневном интраназальном введении эффективно противодействовал увеличению объема желудочков мозга, дегенерации нервной ткани,

нейровоспалению, а также значительно улучшал неврологический статус [51].

Также нейропротекторная активность NT-4 была показана на модели острого повреждения сетчатки у мышей иодатом натрия [52]. Введение в поврежденный глаз генетически модифицированных мезенхимальных стволовых клеток, продуцирующих NT-4, приводило к значительному улучшению функционального состояния сетчатки по сравнению с мышами, которым вводили стволовые клетки, не несущие ген *nt-4*, что было показано с использованием электроретинографии и оптической когерентной томографии.

NT-4, как и другие нейротрофины, вовлечен в регуляцию болевой чувствительности. Было установлено, что интратекальное введение NT-4 потенцирует вызванную морфином анальгезию у мышей в тестах отдергивания хвоста и горячей пластины, при этом сам NT-4 не влиял на болевую чувствительность [39]. В электрофизиологических исследованиях на афферентных нейронах спинальных ганглиев крысы было показано, что NT-4 предотвращает снижение входящих ионных токов, в норме наблюдающееся при повторной обработке нейронов капсаицином, что свидетельствует о его сенсibiliзирующем действии на TRPV1-рецепторы [53].

9. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О СВЯЗИ NT-4 С ПАТОГЕНЕЗОМ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В клинических исследованиях показана ассоциация ряда заболеваний с изменением экспрессии NT-4.

Исследования *postmortem* выявили снижение содержания NT-4 в гиппокампе и мозжечке при болезни Альцгеймера по сравнению со здоровыми людьми [54]. У людей с рассеянным склерозом содержание в крови мРНК NT-4 снижено в 5 раз по сравнению со здоровыми людьми [55].

Изменение содержания NT-4 в крови выявлено при ряде психических заболеваний. У женщин с нервной анорексией содержание NT-4 в сыворотке крови снижено почти в 2 раза по сравнению со здоровыми и прямо коррелирует со способностью к абстрактному мышлению и переключению между когнитивными задачами по результатам Висконсинского теста сортировки карточек [56]. Сходная картина наблюдалась у больных шизофренией – содержание NT-4 в крови было снижено и коррелировало с успешностью выполнения когнитивных задач [57].

Снижение содержания NT-4 в крови выявлено также у людей с высоким риском психоза [58] и с депрессией, при этом в последнем случае было показано, что уровень NT-4 отрицательно коррелировал с выраженностью симптомов [59].

Обратная картина наблюдается у больных биполярным расстройством: результаты метаанализа восьми разных исследований показали увеличение содержания NT-4 в крови в депрессивную фазу по сравнению со здоровыми людьми [60]. Содержание NT-4 в крови повышено у людей, страдающих мигренью [61], а также при почечной недостаточности, при этом была выявлена корреляция между содержанием NT-4 и выраженностью уремического прурита (зуда) [62].

Около 1.7% случаев открытоугольной глаукомы в Европе ассоциировано с мутациями в гене *nt-4*, приводящими к ухудшению его связывания с TrkB [63].

10. НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИМЕТИКИ НЕЙРОТРОФИНОВ

В связи с ограничениями клинического применения нейротрофинов, обусловленными низкой биодоступностью и риском развития нежелательных побочных эффектов [64, 65], рядом зарубежных научных групп разрабатываются низкомолекулярные миметики NGF, BDNF и NT-3 пептидной и непептидной природы. Основные разработчики за рубежом: группа профессора F.M. Longo, основавшего фармацевтическую компанию Pharmatrophix (США), группа под руководством профессоров K. Burgess и U.H. Saragovi, основавших фармацевтическую компанию Mimotogen Pharmaceuticals (Канада), группа под руководством профессора R.A. Hughes, работающая в Мельбурнском университете (Австралия), и группа под руководством профессора G. Nordvall, основавшего фармацевтическую компанию AlzeCure Pharma (Швеция).

Компания Mimotogen Pharmaceuticals разрабатывает низкомолекулярный миметик NGF – частичный агонист TrkA-рецепторов – соединение D3 (Тавилермид) [66]. D3 успешно прошел III фазу клинических исследований как средство лечения кератоконъюнктивита [67, 68]. Тавилермид также продемонстрировал нейропротекторную, антиамилоидогенную, нейрорегенеративную и когнитотропную активность на ряде генетических мышиных моделей болезни Альцгеймера [69].

В компании Pharmatrophix разрабатывается миметик NGF, соединение LM11A-31, для которого были выявлены нейропротекторные, анти-

амилоидогенные и когнитотропные свойства на генетических моделях болезни Альцгеймера [70, 71]. В настоящее время LM11A-31 проходит II фазу клинических исследований как средство лечения болезни Альцгеймера [72].

В компании AlzeCure Pharma получены аллостерические модуляторы Trk-рецепторов нейротрофинов [73]. Наиболее перспективное соединение с шифром ACD856 в исследованиях на мышах показало нейропротекторную, когнитотропную и антидепрессантоподобную активность [74]. ACD856 находится на I фазе клинических исследований как средство лечения болезни Альцгеймера [75].

Низкомолекулярные миметики NT-3 разрабатываются в университете МакГилла (Канада) [76, 77]. Ряд соединений продемонстрировал нейропротекторную и дифференцирующую активность в экспериментах *in vitro*. Для одного миметика (1Aa) показана активность на *in vitro* модели нейросенсорной тугоухости [76].

В России низкомолекулярные миметики нейротрофинов разрабатываются в ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий”. На основании гипотезы о ключевой роли наиболее экспонированных дипептидных фрагментов β -изгибов петлеобразных структур нейротрофинов во взаимодействии с рецептором [78, 79], а также гипотезы [80], что отдельные петлеобразные структуры нейротрофинов могут участвовать в реализации разных спектров биологических эффектов, были получены димерные дипептидные миметики отдельных петель NGF, BDNF [81–84] и NT-3 [85]. Сконструированные и синтезированные миметики проявляли активность при системном введении, включая пероральное, и, в соответствии с выдвинутой гипотезой [80], обладали разными наборами фармакологических эффектов из спектра биологической активности прародительского нейротрофина [86, 87]. Это позволило отобрать соединения, проявляющие желаемые эффекты полноразмерных нейротрофинов и лишённые их побочных эффектов, таких как гипералгезия, потеря веса и просудорожная активность.

В то же время низкомолекулярные миметики NT-4 в доступной литературе не описаны.

11. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

NT-4 – наименее изученный из белков семейства нейротрофинов. Как и BDNF, он взаимодействует с TrkB-рецепторами, однако имеются различия

в механизмах этого взаимодействия и, соответственно, в биологических эффектах NT-4 и BDNF.

NT-4, как и BDNF, выполняет трофические и регуляторные функции в отношении дофамин-, серотонин-, ГАМК-, глутамат- и холинергических нейронов. NT-4 присутствует во всех основных отделах ЦНС, при этом в головном мозге экспрессируется в значительно меньших количествах, чем BDNF. За пределами ЦНС NT-4 в наибольших количествах содержится в коже и скелетных мышцах, а также в органах половой системы.

Нокаутные по *nt-4* мыши, в отличие от мышей, нокаутных по генам других нейротрофинов, жизнеспособны и не имеют выраженных нарушений, однако у них наблюдается потеря большого количества сенсорных нейронов соматической и вегетативной нервной системы, а также симпатических нейронов, иннервирующих мозговое вещество надпочечников. С использованием мышей NT4^{-/-} установлена роль нейротрофина в регуляции чувства насыщения при потреблении пищи, в чувствительной иннервации кожи, в формировании долговременной памяти, а также его вовлеченность в патогенез состояний зависимости. На мышцах, у которых одна или обе копии гена *bdnf* заменены на *nt-4*, было показано, что NT-4 – более мощный, чем BDNF, трофический фактор для сенсорных нейронов ряда черепных ганглиев, а также для гиппокампальных нейронов.

Установлена роль NT-4 в ремоделировании иннервации скелетных мышц в зависимости от их активности.

В фармакологических исследованиях у NT-4 были выявлены нейропротекторные эффекты на моделях болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, травмы мозга и инсульта, а также на модели острого повреждения сетчатки. Показано, что NT-4 играет роль в регуляции болевой чувствительности.

В клинических исследованиях была показана связь изменений экспрессии NT-4 с болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом, нервной анорексией, депрессией, биполярным расстройством, шизофренией, почечной недостаточностью. Интересно, что у больных шизофренией и нервной анорексией уровень NT-4 в крови прямо коррелировал с успешностью выполнения когнитивных задач. Ряд мутаций в гене *nt-4*, приводящих к ухудшению его связывания с TrkB, ассоциирован с открытоугольной глаукомой.

Таким образом, NT-4 перспективен для лечения нейродегенеративных и психических заболеваний, состояний зависимости, пищевых рас-

стройств, заболеваний глаз, а также как средство сохранения фертильности у женщин. Поскольку было установлено, что NT-4 оказывает более выраженное влияние на выживаемость и функции гиппокампальных нейронов, чем BDNF, он может быть более эффективен, чем последний, в отношении нарушений памяти и депрессии.

Накопленные данные о специфике молекулярных механизмов действия и физиологических функций NT-4 свидетельствуют о том, что он может иметь свою уникальную по сравнению с другими нейротрофинами, включая BDNF, нишу как потенциальная фармакологическая мишень. В связи с этим перспективна разработка низкомолекулярных миметиков NT-4.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Государственного задания FGFG-2025-0006 “Создание оригинальных пептидных миметиков нейротрофина-4 (NT-4) как основы для разработки препаратов для лечения заболеваний ЦНС” (рег. № 1024032700294-0-3.1.5).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования. Информированное согласие не требовалось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация, написание статьи, администрирование проекта – ВЛД, ТАГ; написание статьи, анализ данных – ТАГ, ПЮП, КНК, НИС. Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang E.J., Reichardt L.F. // Annu. Rev. Neurosci. 2001. V. 24. P. 677–736.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
2. Levi-Montalcini R. // Science. 1987. V. 237. P. 1154–1162.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.3306916>
3. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. // EMBO J. 1982. V. 1. P. 549.
<https://doi.org/10.1002/J.1460-2075.1982.TB01207.X>

4. Jones K.R., Reichardt L.F. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990. V. 87. P. 8060–8064.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.87.20.8060>
5. Hallböök F., Ibáñez C.F., Persson H. // Neuron. 1991. V. 6. P. 845–858.
[https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90180-8](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90180-8)
6. Ip N.Y., Ibáñez C.F., Nye S.H., McClain J., Jones P.F., Gies D.R., Belluscio L., Le Beau M.M., Espinosa R., 3rd, Squinto S.P. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. P. 3060.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.89.7.3060>
7. Berkemeier L.R., Winslow J.W., Kaplan D.R., Nikolic K., Goeddel D.V., Rosenthal A. // Neuron. 1991. V. 7. P. 857–866.
[https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90287-a](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90287-a)
8. Robinson R.C., Radziejewski C., Spraggon G., Greenwald J., Kostura M.R., Burtnick L.D., Stuart D.I., Choe S., Jones E.Y. // Protein Sci. 1999. V. 8. P. 2589–2597.
<https://doi.org/10.1110/ps.8.12.2589>
9. Banfield M.J., Naylor R.L., Robertson A.G.S., Allen S.J., Dawbarn D., Brady R.L. // Structure. 2001. V. 9. P. 1191–1199.
[https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(01\)00681-5](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(01)00681-5)
10. Bothwell M. // Handb. Exp. Pharmacol. 2014. V. 220. P. 3–15.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_1
11. Skaper S.D. // Methods Mol. Biol. 2018. V. 1727. P. 1–17.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_1
12. Klein R., Lamballe F., Bryant S., Barbacid M. // Neuron. 1992. V. 8. P. 947–956.
[https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90209-V](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90209-V)
13. Ip N.Y., Stitt T.N., Tapley P., Klein R., Glass D.J., Fandl J., Greene L.A., Barbacid M., Yancopoulos G.D. // Neuron. 1993. V. 10. P. 137–149.
[https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90306-C](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90306-C)
14. Proenca C.C., Song M., Lee F.S. // J. Neurochem. 2016. V. 2016. P. 397–406.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13676>
15. Minichiello L., Casagrande F., Tatche R.S., Stucky C.L., Postigo A., Lewin G.R., Davies A.M., Klein R. // Neuron. 1998. V. 21. P. 335–345.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80543-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80543-7)
16. Katoh-Semba R., Ichisaka S., Hata Y., Tsumoto T., Eguchi K., Miyazaki N., Matsuda M., Takeuchi I.K., Kato K. // J. Neurochem. 2003. V. 86. P. 660–668.
<https://doi.org/10.1046/J.1471-4159.2003.01874.X>
17. Scarisbrick I.A., Isackson P.J., Windebank A.J. // J. Neurosci. 1999. V. 19. P. 7757–7769.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-18-07757.1999>
18. NTF4. Tissie. In: The Human Protein Atlas.
<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000225950-NTF4/brain>
19. Radka S.F., Holst P.A., Fritsche M., Altar C.A. // Brain Res. 1996. V. 709. P. 122–130.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01321-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01321-0)
20. NTF4. Tissie. In: The Human Protein Atlas.
<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000225950-NTF4/tissue>
21. Hyman C., Juhasz M., Jackson C., Wright P., Ip N.Y., Lindsay R.M. // J. Neurosci. 1994. V. 14. P. 335–347.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-01-00335.1994>
22. NTF4. Tissie. Midbrain. In: The Human Protein Atlas.
<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000225950-NTF4/tissue/midbrain#rnaseqmidbrain>
23. NTRK2. Tissie. In: The Human Protein Atlas.
<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000148053-NTRK2/tissue/midbrain>
24. Altar C.A., Boylan C.B., Fritsche M., Jackson C., Hyman C., Lindsay R.M. // Exp. Neurol. 1994. V. 130. P. 31–40.
<https://doi.org/10.1006/EXNR.1994.1182>
25. Wong V., Arriaga R., Ip N.Y., Lindsay R.M. // Eur. J. Neurosci. 1993. V. 5. P. 466–474.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00513.x>
26. Torres-Cruz F.M., César Vivar-Cortés I., Moran I., Mendoza E., Gómez-Pineda V., García-Sierra F., Hernández-Echeagaray E. // CNS Neurosci. Ther. 2019. V. 25. P. 621–631.
<https://doi.org/10.1111/CNS.13091>
27. Liu X., Ernfors P., Wu H., Jaenisch R. // Nature. 1995. V. 375. P. 238–241.
<https://doi.org/10.1038/375238A0>
28. Conover J.C., Erickson J.T., Katz D.M., Bianchi L.M., Poueymirou W.T., McClain J., Pan L., Helgren M., Ip N.Y., Boland P., Friedman B., Wiegand S., Vejssada R., Kato A.C., DeChiara T.M., Yancopoulos G.D. // Nature. 1995. V. 375. P. 235–238.
<https://doi.org/10.1038/375235A0>
29. Fox E.A., Phillips R.J., Baronowsky E.A., Byerly M.S., Jones S., Powley T.L. // J. Neurosci. 2001. V. 21. P. 8602.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-21-08602.2001>
30. Serlin H.K., Fox E.A. // Auton. Neurosci. Basic Clin. 2021. V. 233. P. 102811.
<https://doi.org/10.1016/J.AUTNEU.2021.102811>
31. Chi M.M., Powley T.L. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. V. 292. P. 2124–2135.
<https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00825.2006>
32. Byerly M.S., Fox E.A. // Neurosci. Lett. 2006. V. 400. P. 240–245.
<https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2006.02.047>
33. Schober A., Wolf N., Huber K., Hertel R., Kriegstein K., Minichiello L., Kahane N., Widenfalk J., Kalchauer C., Olson L., Klein R., Lewin G.R., Unsicker K. // J. Neurosci. 1998. V. 18. P. 7272.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-18-07272.1998>
34. Stucky C.L., Shin J.B. // Curr. Biol. 2002. V. 12. P. 1401–1404.
[https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)01072-2](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)01072-2)
35. Krimm B.F., Davis B.M., Noel T., Albers K.M. // J. Comp. Neurol. 2006. V. 498. P. 455.
<https://doi.org/10.1002/CNE.21074>
36. Harada C., Harada T., Quah H.M., Namekata K., Yoshida K., Ohno S., Tanaka K., Parada L.F. // Ophthalmol. Vis. Sci. 2005. V. 46. P. 669–673.
<https://doi.org/10.1167/IOVS.04-0826>
37. Li Y., Xia B., Li R., Yin D., Wang Y., Liang W. // Neuroreport. 2017. V. 28. P. 654–660.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000810>

38. Smith D.J., Leil T.A., Liu X. // *Neurosci. Lett.* 2003. V. 340. P. 103–106.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00084-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00084-3)
39. Lucas G., Hendolin P., Harkany T., Agerman K., Paratcha G., Holmgren C., Zilberter Y., Sairanen M., Minichiello L., Castren E., Ernfors P. // *Nat. Neurosci.* 2003. V. 6. P. 221–222.
<https://doi.org/10.1038/nn1021>
40. Funakoshi H., Belluardo N., Arenas E., Yamamoto Y., Casabona A., Persson H., Ibáñez C.F. // *Science.* 1995. V. 268. P. 1495–1499.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.7770776>
41. Guo Y., Chen P., Li T., Jia L., Zhou Y., Huang J., Liang X., Zhou C., Fang C. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021. V. 19. P. 133.
<https://doi.org/10.1186/S12958-021-00818-W>
42. Guo Y., Jia L., Zeng H., Sun P., Su W., Li T., Liang X., Fang C. // *Hum. Reprod. Open.* 2024. V. 2024. P. hoae005.
<https://doi.org/10.1093/HROPEN/HOAE005>
43. Fan G., Egles C., Sun Y., Minichiello L., Renger J.J., Klein R., Liu G., Jaenisch R. // *Nat. Neurosci.* 2000. V. 3. P. 350–357.
<https://doi.org/10.1038/73921>
44. Xie C.W., Sayah D., Chen Q.S., Wei W.Z., Smith D., Liu X. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. P. 8116.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.140204597>
45. Liu J., Zhang Z., Li J.T., Zhu Y.H., Zhou H.L., Liu S., Wang T.H. // *Neurosci. Lett.* 2009. V. 466. P. 1–5.
<https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2009.09.020>
46. Haque N.S.K., Hlavin M.L., Fawcett J.W., Dunnett S.B. // *Brain Res.* 1996. V. 712. P. 45–52.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01427-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01427-6)
47. Pérez-Navarro E., Alberch J., Neveu I., Arenas E. // *Neuroscience.* 1999. V. 91. P. 1257–1264.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00723-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00723-4)
48. Royo N.C., Conte V., Saatman K.E., Shimizu S., Belfield C.M., Soltesz K.M., Davis J.E., Fujimoto S.T., McIntosh T.K. // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 23. P. 1089–1102.
<https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2006.04642.X>
49. Chan K.M., Lam D.T.N., Pong K., Widmer H.R., Hefti F. // *Neurochem. Res.* 1996. V. 21. P. 763–767.
<https://doi.org/10.1007/BF02532298>
50. Moghanlou A.E., Yazdanian M., Roshani S., Demirli A., Seydyousefi M., Metz G.A.S., Faghfoori Z. // *Brain Res. Bull.* 2023. V. 194. P. 54–63.
<https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2023.01.004>
51. Wang T., Zhang J., Li P., Ding Y., Tang J., Chen G., Zhang J.H. // *J. Neuroinflammation.* 2020. V. 17. P. 158.
<https://doi.org/10.1186/S12974-020-01835-Z>
52. Machalińska A., Kawa M., Pius-Sadowska E., Stępniewski J., Nowak W., Rogińska D., Kaczyńska K., Baumert B., Wiszniewska B., Józkowicz A., Dulak J., Machaliński B. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013. V. 54. P. 8292–8305.
<https://doi.org/10.1167/IOVS.13-12221>
53. Shu X., Mendell L.M. // *Neurosci. Lett.* 1999. V. 274. P. 159–162.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00701-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00701-6)
54. Hock C., Heese K., Hulette C., Rosenberg C., Otten U. // *Arch. Neurol.* 2000. V. 57. P. 846–851.
<https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.57.6.846>
55. Sokolowski I., Kucharska-Lusina A., Miller E., Majsterek I. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 16176.
<https://doi.org/10.3390/IJMS242216176>
56. Dmierzak-Węglarz M., Skibinska M., Słopien A., Tyszkiewicz M., Pawlak J., Maciukiewicz M., Zaremba D., Rajewski A., Hauser J. // *Neuropsychobiology.* 2012. V. 67. P. 25–32.
<https://doi.org/10.1159/000343500>
57. Gonzalez-Liencre C., Tas C., Brown E.C., Erdin S., Onur E., Cubukoglu Z., Aydemir O., Esen-Danaci A., Brüne M. // *BMC Psychiatry.* 2014. V. 14. P. 268.
<https://doi.org/10.1186/S12888-014-0268-X>
58. Loch A.A., Pinto M.T.C., Andrade J.C., de Jesus L.P., de Medeiros M.W., Haddad N.M., Bilt M.T.V., Talib L.L., Gattaz W.F. // *Psychiatry Res.* 2023. V. 327. P. 115402.
<https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2023.115402>
59. Ogłodek E.A., Just M.J., Szromek A.R., Araszkiewicz A. // *Pharmacol. Rep.* 2017. V. 69. P. 1049–1058.
<https://doi.org/10.1016/J.PHAREP.2017.04.013>
60. Tseng P.T., Chen Y.W., Tu K.Y., Wang H.Y., Chung W., Wu C.K., Hsu S.P., Kuo H.C., Lin P.Y. // *J. Psychiatr. Res.* 2016. V. 79. P. 86–92.
<https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2016.05.009>
61. Martins L.B., Duarte H., Ferreira A.V.M., Rocha N.P., Teixeira A.L., Domingues R.B. // *Neurosci. Lett.* 2015. V. 587. P. 6–10.
<https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2014.12.022>
62. Sorour N.E., Elesawy F.M., Tabl H.A., Ibrahim M.E., Akl E.M. // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2019. V. 12. P. 109–114.
<https://doi.org/10.2147/CCID.S190917>
63. Pasutto F., Matsumoto T., Mardin C.Y., Sticht H., Brandstätter J.H., Michels-Rautenstrauss K., Weisschuh N., Gramer E., Ramdas W.D., van Koolwijk L.M., Klaver C.C., Vingerling J.R., Weber B.H., Kruse F.E., Rautenstrauss B., Barde Y.A., Reis A. // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. V. 85. P. 447–456.
<https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2009.08.016>
64. Rocco M.L., Soligo M., Manni L., Aloe L. // *Curr. Neuropharmacol.* 2018. V. 16. P. 1455.
<https://doi.org/10.2174/1570159X16666180412092859>
65. Kim S., Xu B., Merighi A. // *Biomol.* 2024. V. 14. P. 539.
<https://doi.org/10.3390/BIOM14050539>
66. Zaccaro M.C., Lee H.B., Pattarawarapan M., Xia Z., Caron A., L'Heureux P.J., Bengio Y., Burgess K., Saragovi H.U. // *Chem Biol.* 2005. V. 12. P. 1015–1028.
<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2005.06.015>
67. Tavilermide Ophthalmic Solution for the Treatment of Dry Eye.
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT039257-27?intr=Tavilermide%20ophthalmic%20solution&rank=2>

68. Efficacy and Safety Evaluation of Tavilermide Ophthalmic Solution for the Treatment of Dry Eye. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05848128?cond=Tavilermide&studyComp=2024-01-01_2027-01-01&rank=1
69. *Xhima K., Markham-Coultes K., Kofoed R.H., Saragovi H.U., Hynynen K., Aubert I.* // *Brain*. 2022. V. 145. P. 2806–2822. <https://doi.org/10.1093/brain/awab460>
70. *Nguyen T.V., Shen L., Vander Griend L., Quach L.N., Belichenko N.P., Saw N., Yang T., Shamloo M., Wyss-Coray T., Massa S.M., Longo F.M.* // *J. Alzheimers Dis.* 2014. V. 42. P. 459–483. <https://doi.org/10.3233/JAD-140036>
71. *Simmons D.A., Knowles J.K., Belichenko N.P., Banerjee G., Finkle C., Massa S.M., Longo F.M.* // *PLoS One*. 2014. V. 9. P. 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102136>
72. Study of LM11A-31-BHS in Mild-moderate AD Patients. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03069014?term=LM11A-31&rank=1>
73. *Dahlström M., Madjid N., Nordvall G., Halldin M.M., Vazquez-Juarez E., Lindskog M., Sandin J., Winblad B., Eriksdotter M., Forsell P.* // *Cells*. 2021. V. 10. P. 1871. <https://doi.org/10.3390/CELLS10081871>
74. *Parrado Fernandez C., Juric S., Backlund M., Dahlström M., Madjid N., Lidell V., Rasti A., Sandin J., Nordvall G., Forsell P.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 11159. <https://doi.org/10.3390/ijms241311159>
75. Study to Evaluate the Effects of Single Ascending Oral Doses of ACD856 on Safety, Tolerability and Pharmacokinetics <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05077631?term=ACD856&rank=1>
76. *Kempfle J.S., Duro M.V., Zhang A., Amador C.D., Kuang R., Lu R., Kashemirov B.A., Edge A.S., McKenna C.E., Jung D.H.* // *Front. Cell Neurosci.* 2021. V. 15. P. 666706. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.666706>
77. *Chen D., Brahim F., Angell Y., Li Y.C., Moscowicz J., Saragovi H.U., Burgess K.* // *ACS Chem Biol.* 2009. V. 4. P. 769–781. <https://doi.org/10.1021/cb9001415>
78. *Гудашева Т.А., Антипова Т.А., Середенин С.Б.* // Доклады Академии наук. 2010. Т. 434. С. 549–552. [*Gudasheva T.A., Antipova T.A., Seredenin S.B.* // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2010. V. 434. P. 262–265.] <https://doi.org/10.1134/S160767291005011X>
79. *Gudasheva T.A., Tarasiuk A.V., Pomogaibo S.V., Logvinov I.O., Povarnina P.Yu., Antipova T.A., Seredenin S.B.* // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2012. V. 38. P. 243–252. <https://doi.org/10.1134/s1068162012030053>
80. *Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Antipova T.A., Firssova Y.N., Konstantinopolsky M.A., Seredenin S.B.* // *J. Biomed. Sci.* 2015. V. 22. P. 106. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0198-z>
81. *Середенин С.Б., Гудашева Т.А.* // Патент RU 2410392 C2, 2011.
82. *Seredenin S.B., Gudasheva T.A.* // Patent US 9683014 B2, 2017.
83. *Seredenin S.B., Gudasheva T.A.* // Patent CN 102365294 B, 2016.
84. *Seredenin S.B., Gudasheva T.A.* // Patent EP 2397488 B1, 2019.
85. *Середенин С.Б., Гудашева Т.А., Вахитова Ю.В., Поварнина П.Ю., Антипова Т.А., Колик Л.Г., Сазонова Н.М., Тарасюк А.В., Никифоров Д.М., Зайнуллина Л.Ф., Константинопольский М.А., Ягубова С.С., Островская Р.У., Николаев С.В., Логвинов И.О.* // Патент RU 2800369, 2022
86. *Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Tarasiuk A.V., Seredenin S.B.* // *Med. Res. Rev.* 2021. V. 41. P. 2746–2774. <https://doi.org/10.1002/med.21721>
87. *Gudasheva T.A., Povarnina P.Yu., Dorofeev V.L.* // *Explor. Drug Sci.* 2025. V. 3. P. 1008100. <https://doi.org/10.37349/eds.2025.1008100>

Neurotrophin-4: Discovery, Tissue Distribution, and Biological Functions

**T. A. Gudasheva^{*,#}, N. I. Sokolenko^{*}, K. N. Koliashnikova^{*},
P. Yu. Povarnina^{*}, and V. L. Dorofeev^{*}**

[#] Phone: +7 (916) 803-33-35; e-mail: tata-sosnovka@mail.ru; gudasheva_ta@academpharm.ru

^{*} Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies,
ul. Baltiyskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Neurotrophin-4 (NT-4) is the least studied member of the neurotrophin family, proteins crucial for nervous system development and function. This review consolidates current knowledge on its discovery, structure, tissue distribution, and biological roles. While NT-4, similar to BDNF, primarily activates the TrkB receptor, it exhibits distinct mechanisms of action and a unique spectrum of physiological effects. The review outlines the involvement of NT-4 in regulating sensory innervation, appetite control, long-term memory formation, female fertility, and skeletal muscle motor innervation. Neuroprotective properties of NT-4 in models of neurodegenerative diseases, brain injury, and stroke are summarized, along with its potential role in the pathogenesis of psychiatric disorders, addiction, and other conditions. The therapeutic potential of NT-4 and the rationale for developing its low-molecular-weight mimetics are emphasized.

Keywords: neurotrophins, NT-4, discovery, structure, physiological functions, pharmacological effects