

УДК 573.7.017.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar303662>

Обзорная статья



# Роль полиморфных вариантов гена нейротрофического фактора *BDNF* в процессах активной адаптации к экстремальным условиям и предполагаемой индивидуальной продолжительности жизни

И.М. Спивак<sup>1, 3</sup>, А.Н. Жекалов<sup>1</sup>, Д.Л. Спивак<sup>2</sup>, П.А. Шаповалов<sup>1</sup>, Р.В. Тимошенко<sup>1, 3</sup>, Р.И. Глушаков<sup>1</sup>, К.П. Головко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург Россия;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Нейротрофический фактор головного мозга *BDNF* — член семейства белков нейротрофинов, играющий важную роль в развитии, поддержании и пластичности центральной и периферической нервной системы. Ген *BDNF* экспрессируется в нейронах развивающейся и взрослой нервной системы млекопитающих, где продуцируется в относительно небольших количествах, но обладает высокой активностью, вызывая биологические реакции при пико-молярных концентрациях. Нейротрофин способствует дифференцировке нейронов из стволовых клеток, усиливает рост нейритов и синаптогенез и может предотвращать запрограммированную гибель клеток (апоптоз). Также велика роль *BDNF* в регуляции энергетического гомеостаза: стимулируя транспорт глюкозы и митохондриальный биогенез, *BDNF* усиливает биоэнергетику клетки и защищает нейроны от повреждений и нейродегенеративных заболеваний. Именно *BDNF* контролирует модели питания (регулируя аппетит) и типы физической активности, модулирует метаболизм глюкозы в периферических тканях и опосредует положительное влияние физических упражнений и голодания на когнитивные функции, настроение, сердечно-сосудистую функцию и периферический метаболизм. Настоящая статья представляет мини-обзор накопленных к настоящему времени данных о роли полиморфных вариантов гена *BDNF* в процессах активной физиологической и психологической адаптации и их сравнение с данными, полученными авторами при исследовании психологической адаптации к условиям работы в Арктическом регионе Российской Федерации. Приведенные материалы позволяют сделать вывод, что оптимальная адаптация к экстремальным внешним условиям с большой вероятностью обеспечивается в генетическом отношении наличием генотипа Val/Val гена *BDNF* (связанного также, в свою очередь, с вероятным продлением индивидуального срока дожития), а в психологическом плане — усиленным задействованием креативной способности.

**Ключевые слова:** адаптация; Арктика; *BDNF*; генетический полиморфизм; изменение климата; креативность; психологические защиты; экстремальные температуры.

## Как цитировать:

Спивак И.М., Жекалов А.Н., Спивак Д.Л., Шаповалов П.А., Тимошенко Р.В., Глушаков Р.И., Головко К.П. Роль полиморфных вариантов гена нейротрофического фактора *BDNF* в процессах активной адаптации к экстремальным условиям и предполагаемой индивидуальной продолжительности жизни // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 3. С. 293–301. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar303662>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar303662>

Review Article

# Association of polymorphic variants of the gene *BDNF* in human adaptation to extreme environmental conditions and life expectancy

Irina M. Spivak<sup>1, 3</sup>, Andrey N. Zhekalov<sup>1</sup>, Dmitriy L. Spivak<sup>2</sup>, Pavel A. Shapovalov<sup>1</sup>,  
Ruslan V. Timoshenko<sup>1, 3</sup>, Ruslan I. Glushakov<sup>1</sup>, Konstantin P. Golovko<sup>1</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> N.P. Bechtereva Human Brain Institute, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

BDNF is a member of the neurotrophin protein family, which plays an important role in the development, maintenance and plasticity of the central and peripheral nervous system. BDNF is expressed in neurons of the developing and adult mammalian nervous system, where it is produced in relatively small amounts, but has high activity, causing biological reactions at picomolar concentrations. It promotes the differentiation of neurons from stem cells, enhances neurite growth and synaptogenesis, and can prevent programmed cell death (apoptosis). The role of BDNF in the regulation of energy homeostasis is also great: by stimulating glucose transport and mitochondrial biogenesis, BDNF enhances cell bioenergetics and protects neurons from damage and neurodegenerative diseases. It is BDNF that controls nutrition patterns (regulating appetite) and types of physical activity, modulates glucose metabolism in peripheral tissues and mediates the positive effect of exercise and fasting on cognitive functions, mood, cardiovascular function and peripheral metabolism. This article presents a mini-review of the data accumulated to date on the role of polymorphic variants of the *BDNF* gene in the processes of active physiological and psychological adaptation and their comparison with the data obtained by the authors in the study of psychological adaptation to working conditions in the Arctic region of the Russian Federation. The given materials allow us to conclude that optimal adaptation to extreme external conditions is most likely provided genetically by the presence of the Val/Val genotype of the *BDNF* gene (also associated, in turn, with the probable extension of the individual survival period), and psychologically by the increased use of creative ability.

**Keywords:** adaptation; Arctic; *BDNF*; climate change; creativity; extreme temperatures; genetic polymorphism; psychological defenses.

## To cite this article:

Spivak IM, Zhekalov AN, Spivak DL, Shapovalov PA, Timoshenko RV, Glushakov RI, Golovko KP. Association of polymorphic variants of the gene *BDNF* in human adaptation to extreme environmental conditions and life expectancy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023; 42(3):293–301. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar303662>

Received: 14.03.2023

Accepted: 22.05.2023

Published: 29.09.2023

Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) представляет собой нейротрофин, необходимый как для развития мозга, так и для поддержания его функций у взрослых. Во взрослом гиппокампе BDNF имеет решающее значение для поддержания взрослого нейрогенеза. Нейрогенез гиппокампа у взрослых участвует не только в формировании памяти и способности к обучению, но также в регуляции настроения и реакции на стресс. Соответственно, снижение уровня BDNF, сопровождающееся низким уровнем нейрогенеза у взрослых, наблюдается в мозге пожилых людей с нарушенной когнитивной функцией и у пациентов с большим депрессивным расстройством.

Если гены серотониновой и дофаминовой систем давно и подробно изучаются, то BDNF выходит на передний план работ по адаптации только в последнее время. Было показано, что количество BDNF в сыворотке крови зависит от замены метионина на валин в 66 положении (Val66Met полиморфизма данного гена). Данное количество находится на самом низком уровне у гомозиготных носителей метионина Met/Met, на среднем — у гетерозигот Val/Met и на максимальном — у гомозигот Val/Val. При этом у носителей аллеля Met в гомозиготной форме повышен риск развития диабета 2-го типа [1], а также различных психотических патологий, включая как биполярное расстройство, так и шизофрению [2]. Также было показано, что количество BDNF в сыворотке крови прямо пропорционально длине теломера [3]. Таким образом, BDNF Val/Val генотип является генетической базой для поддержания здоровья и активного долголетия [4].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что BDNF — член семейства белков нейротрофинов — играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза, в развитии, поддержании и пластичности центральной и периферической нервной системы [5]. Он контролирует модели питания и физической активности, а также модулирует метаболизм глюкозы в периферических тканях. BDNF опосредует положительное влияние физических упражнений и голодания на когнитивные функции, настроение, сердечно-сосудистую функцию и периферический метаболизм. Стимулируя транспорт глюкозы и митохондриальный биогенез, BDNF укрепляет клеточную биоэнергетику и защищает нейроны от повреждений и болезней [6]. Действуя в головном мозге и на периферии, он повышает чувствительность тканей к инсулину и парасимпатический тонус. Генетические факторы, образ жизни «домоседа» и хронический стресс нарушают передачу сигналов BDNF, что может способствовать развитию метаболического синдрома. Сейчас BDNF рассматривается как одна из возможных мишеней для лечения ожирения, диабета и неврологических расстройств [7].

BDNF способствует дифференцировке нейронов из стволовых клеток, усиливает рост нейритов и синаптогенез и может предотвращать запрограммированную гибель клеток (апоптоз). Он экспрессируется в нейронах

развивающейся и взрослой нервной системы млекопитающих, где он продуцируется в относительно небольших количествах, но обладает высокой активностью, вызывая биологические реакции при пикомолярных концентрациях. Нейроны в центрах энергетического гомеостаза в гипоталамусе также продуцируют BDNF, как и нейроны в других областях, регулирующих аппетит, включая дорсальный блуждающий комплекс, задний мозг и вентральную область покрышки среднего мозга [8]. Экспрессия и высвобождение BDNF стимулируются возбуждающей синаптической активностью и некоторыми нейропептидами и гормонами [9]. BDNF концентрируется в везикулах, которые транспортируются в аксоны, пресинаптические окончания и дендриты, из которых он высвобождается в ответ на активацию глутаматных рецепторов [10].

mPHK BDNF также находится в дендритах, где трансляцию белка может стимулировать синаптическая активность. Локальный синтез и высвобождение BDNF активирует его высокоаффинный рецептор — тропомиозин-связанную киназу B (tropomyosin-related kinase B TrkB) или низкоаффинный рецептор нейротрофина p75 на поверхности нейронов, вовлеченных в синапсы, и других клеток в непосредственной близости [11]. TrkB представляет собой рецептор-тирозинкиназу, активирующую фосфолипазу C-гамма (PLC-γ), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3-K) и внутриклеточные сигнальные пути MAPK, что приводит к активации факторов транскрипции, которые регулируют экспрессию белков, участвующих в выживании нейронов, пластичности, клеточном энергетическом балансе и митохондриальном биогенезе [5, 12]. В настоящее время появилось большое количество данных, показывающих, что экспрессия BDNF и его высокоаффинного рецептора TrkB гораздо шире, она выявляется в нейронах по всей центральной и периферической нервной системе, а также в клетках скелетных мышц, сердца, печени и жировых клетках.

Энергетический гомеостаз модулируется в зависимости от циркадных ритмов нейронными цепями в гипоталамусе и высших центрах мозга. Нарушения циркадного контроля энергетического обмена связаны с метаболическим синдромом и ожирением [13]. Появляющиеся данные свидетельствуют о роли BDNF в регуляции циркадных ритмов и указывают на нарушение передачи его сигналов при нарушении циркадного контроля энергетического метаболизма при метаболических расстройствах. У грызунов экспрессия BDNF колеблется в соответствии с циркадным ритмом, причем она выше во время темновой фазы в гиппокампе и мозжечке, а во время световой фазы — в сетчатке и зрительной коре [14]. Уровни экспрессии TrkB у грызунов также выше в нейронах гиппокампа во время темновой фазы, возможно, в ответ на повышенную физическую активность [15]. Эти данные нужно учитывать при изучении состояния здоровья людей, работающих в высоких широтах.

Эволюция сигнальных путей, опосредуемых BDNF, возможно, играет значительную роль в усилении когнитивных функций при регулярном беге и периодическом голодании [16]. Исследования на грызунах и людях показывают, что когнитивные функции улучшаются при беге и прерывистом голодании и BDNF может играть в этом определенную роль [17]. Крысы и мыши могут добровольно пробежать 10–15 км за 24 ч на беговом колесе, и по сравнению с более малоподвижными грызунами «бегуны» демонстрируют более высокие результаты в тестах на пространственное обучение и память [18, 19]. Синаптогенез и нейрогенез, опосредуемый передачей сигналов BDNF, способствуют таким усиливающим когнитивные функции эффектам упражнений [20–22]. Бег и другие виды аэробных упражнений также могут улучшать когнитивные функции и повышать уровень BDNF в сыворотке крови у людей [23, 24]. Бег также снижает тревожность и депрессию у животных с помощью механизмов, опосредованных BDNF, что согласуется с его ролью в облегчении тревожности и депрессии у людей [25–27].

Ограничение калорийности питания также может опосредоваться сигнальными путями, включающими BDNF [28–30]. Постепенно проясняются клеточные и молекулярные механизмы, с помощью которых бег и голодание усиливают передачу сигналов BDNF, что приводит к усилению когнитивных функций. Бег индуцирует экспрессию BDNF в нейронах путем стимуляции CREB (Camp response element-binding protein) посредством механизма, опосредованного притоком  $Ca^{2+}$  и CaMK ( $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase) [31]. Кроме того, мышечный белок FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5) индуцируется физическими упражнениями также и в нейронах, где он может повышать уровень BDNF [32]. Интересно, что FNDC5 в клетках мышц и печени расщепляется и его фрагмент, иризин, высвобождается в кровь, может проникать в мозг и индуцировать экспрессию BDNF в нейронах [32]. Таким образом, влияние физических упражнений на нейропластичность частично опосредовано BDNF, индуцированным локальными изменениями в головном мозге и сигналами от периферических тканей, включая мышцы и печень. Голодание (депривация пищи) также может индуцировать экспрессию BDNF в нейронных цепях, участвующих в когнитивных процессах, за счет повышения их активности и смещения использования клеточного энергетического субстрата с глюкозы на кетоны. С эволюционной точки зрения это зависимое от активности производство BDNF, вероятно, способствовало оптимизации функции мозга во время голодания и бега [16]. BDNF-зависимая активация TgkB усиливает синаптическую пластичность, а также повышает результативность обучения и память за счет множественных транскрипционных и посттранскрипционных механизмов, которые включают путь PI3-kinase-Akt и киназ, регулирующих внеклеточный сигнал (ERK 1 и 2). Две недели упражнений на беговом колесе приводят к активации PI3-киназы и Akt в гиппокампе крыс [33].

Более короткие периоды упражнений, которые улучшают пространственное обучение и память, также увеличивают активность Akt и CREB в гиппокампе [34]. Среди генов, активирующих BDNF и способствующих положительному влиянию бега и голодания на нейрональную пластичность и когнитивные функции, вероятно, находятся те, которые кодируют белки, задействованные в цитоскелетной и синаптической пластичности, энергетическом метаболизме и выживаемости клеток и биогенезе митохондрий [35].

Выяснилось, что BDNF через вегетативную нервную систему (ВНС) играет важную роль в регуляции частоты сердечных сокращений и, следовательно, в адаптивной пластичности сердечно-сосудистой системы. Регуляция частоты сердечных сокращений часто тесно связана с метаболическим статусом, например физические упражнения и ограничение энергии снижают частоту сердечных сокращений и артериальное давление в покое за счет повышения парасимпатического тонуса, тогда как ожирение способствует их повышению за счет повышения симпатического тонуса. Янг и соавт. установили, что нейроны ВНС при сокультивировании с сердечными миоцитами образуют синапсы на миоцитах, а добавление в среду BDNF увеличивает высвобождение ацетилхолина из нейронов ВНС и снижает частоту сокращений сердечных миоцитов [36]. Генетически обусловленная недостаточность BDNF у мышей приводит к увеличению частоты сердечных сокращений в покое, а введение BDNF в желудочки головного мозга снижает частоту сердечных сокращений [37]. Таким образом, передача сигналов BDNF в холинергических нейронах ствола головного мозга усиливает выработку и высвобождение ацетилхолина, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений в состоянии покоя и увеличению вариабельности сердечного ритма. Кроме того, у мышей, экспрессирующих мутантную форму белка хантингтона, который вызывает одноименную болезнь, наблюдаются снижение уровня BDNF в стволе мозга, учащение пульса в покое, а введение BDNF в желудочки головного мозга снижает частоту сердечных сокращений в покое до нормального уровня [38]. Ограничение калорийности питания является одним из надежно доказанных методов замедления старения и продления продолжительности жизни у животных. Крысы, содержащиеся на диете ограниченной калорийности или прерывистом голодании, имеют более низкую частоту сердечных сокращений в покое и артериальное давление, а также улучшенную сердечно-сосудистую адаптацию к стрессу по сравнению с крысами, которых кормили без ограничений [39]. В исследованиях на группах добровольцев показано, что как ограничение калорийности питания, так и бег индуцируют экспрессию BDNF во многих областях мозга, снижают частоту сердечных сокращений в состоянии покоя и увеличивают вариабельность сердечного ритма за счет механизма, включающего повышение парасимпатического тонуса [17, 32]. У людей низкоэнергетическая диета улучшает возрастные изменения функции

ВНС и заметно улучшает профиль variability сердечного ритма по сравнению с людьми, придерживающимися стандартной западной диеты [40]. При генетическом и психологическом обследовании двух групп мужчин в возрасте от 19 до 35 лет, выполняющих сходную работу в Арктике (100 человек) и в средней полосе РФ (100 человек), нами были получены результаты, показывающие повышенную способность к психологической адаптации у носителей генотипа Val/Val. Также было установлено, что у людей с генотипом Met/Met (сниженное количество BDNF в крови) в контрольной группе уровень депрессии соответствует другим генотипам, но в условиях высоких широт достоверно возрастает, при этом у них достоверно снижена длина теломер [41–43].

Таким образом удалось показать связь между изученным полиморфизмом и способностью к адаптации к экстремальным условиям, в частности к условиям работы в Арктике. Причем при увеличении выборки эта связь также усиливается.

Все приведенные данные, как литературные, так и полученные авторами, подтверждают важную роль и широкое распространение в организме BDNF как медиатора адаптивных реакций не только мозга, но и периферической нервной системы и всего организма на колебания потребления и расхода энергии. Исследования, проведенные во время эпидемии COVID-19, подтвердили ключевую роль BDNF в реализации влияния физических упражнений и приема пищи на нейропластичность, а также уязвимости

мозга и периферических органов к метаболическим заболеваниям и ожирению [44, 45]. Таким образом, можно утверждать, что BDNF является основным регулятором энергетического гомеостаза с механизмами действия, выходящими далеко за пределы воздействия таких гормонов, как инсулин и лептин. При этом во всех исследованиях показана зависимость процессов, ассоциированных со старением, от количества BDNF в циркулирующей крови или от полиморфных вариантов генотипа.

На основании сказанного, можно утверждать, что полиморфные варианты гена *BDNF* напрямую связаны как с общим состоянием здоровья и режимом работы механизмов активной адаптации к необычным и экстремальным условиям, так и с ожидаемой индивидуальной продолжительностью жизни.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 20-013-00121 А.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Не проводилась.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lau H., Fitri A., Ludin M., Rajab N.F., Shahar S. Identification of Neuroprotective Factors Associated with Successful Ageing and Risk of Cognitive Impairment among Malaysia Older Adults // *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2017. Vol. 2017. Art. 4218756. DOI: 10.1155/2017/4218756
2. Prabu P., Poongothai S., Shanthirani C.S., et al. Altered circulatory levels of miR-128, BDNF, cortisol and shortened telomeres in patients with type 2 diabetes and depression // *Acta Diabetol.* 2020. Vol. 57, No. 7. P. 799–807. DOI: 10.1007/s00592-020-01486-9
3. Vasconcelos-Moreno M.P., Fries G.R., Gubert C., et al. Telomere Length, Oxidative Stress, Inflammation and BDNF Levels in Siblings of Patients with Bipolar Disorder: Implications for Accelerated Cellular Aging // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017. Vol. 20, No. 6. P. 445–454. DOI: 10.1093/ijnp/pyx001
4. Zhou J.X., Li H.C., Bai X.J., et al. Functional Val66Met polymorphism of Brain-derived neurotrophic factor in type 2 diabetes with depression in Han Chinese subjects // *Behav. Brain Funct.* 2013. Vol. 9. P. 34. DOI: 10.1186/1744-9081-9-34
5. Chao M.V., Rajagopal R., Lee F.S. Neurotrophin signalling in health and disease // *Clin. Sci. (Lond).* 2006. Vol. 110, No. 2. P. 167–173. DOI: 10.1042/CS20050163
6. Markham A., Cameron I., Bains R., et al. Brain-derived neurotrophic factor-mediated effects on mitochondrial respiratory coupling and neuroprotection share the same molecular signalling pathways // *Eur. J. Neurosci.* 2012. Vol. 35, No. 3. P. 366–374. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07965.x
7. Marosi K., Mattson M.P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges // *Trends Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 25, No. 2. P. 89–98. DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.006
8. Lebrun B., Bariohay B., Moyses E., Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a mini-review // *Auton. Neurosci.* 2006. Vol. 126–127. P. 30–38. DOI: 10.1016/j.autneu.2006.02.027
9. Koppel I., Aid-Pavlidis T., Jaanson K., et al. Tissue-specific and neural activity-regulated expression of human BDNF gene in BAC transgenic mice // *BMC Neurosci.* 2009. Vol. 10. P. 68. DOI: 10.1186/1471-2202-10-68
10. Dean C., Liu H., Staudt T., et al. Distinct subsets of Syt-IV/BDNF vesicles are sorted to axons versus dendrites and recruited to synapses by activity // *J. Neurosci.* 2012. Vol. 32, No. 16. P. 5398–5413. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4515-11.2012
11. Totoson P., Santini C., Prigent-Tessier A., Marie C., Demougeot C. Endothelial TrkB receptor activation controls vascular tone of rat middle cerebral artery // *Vascul. Pharmacol.* 2021. Vol. 141. Art. 106930. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106930
12. Cheng A., Wan R., Yang J.L., et al. Involvement of PGC-1 $\alpha$  in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines // *Nat. Commun.* 2012. Vol. 3. Art. 1250. DOI: 10.1038/ncomms2238
13. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks // *Neuron.* 2012. Vol. 74, No. 2. P. 246–260. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.04.006

14. Pollock G.S., Vernon E., Forbes M.E., et al. Effects of early visual experience and diurnal rhythms on BDNF mRNA and protein levels in the visual system, hippocampus, and cerebellum // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21, No. 11. P. 3923–3931. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-11-03923.2001
15. Dolci C., Montaruli A., Roveda E., et al. Circadian variations in expression of the *trkB* receptor in adult rat hippocampus // *Brain Res.* 2003. Vol. 994, No. 1. P. 67–72. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.09.018
16. Mattson M.P. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease // *Cell Metab.* 2012. Vol. 16, No. 6. P. 706–722. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.08.012
17. Mattson M.P. Evolutionary aspects of human exercise — born to run purposefully // *Ageing Res. Rev.* 2012. Vol. 11, No. 3. P. 347–352. DOI: 10.1016/j.arr.2012.01.007
18. Hopkins M.E., Nitecki R., Bucci D.J. Physical exercise during adolescence versus adulthood: differential effects on object recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels // *Neuroscience.* 2011. Vol. 194. P. 84–94. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.071
19. Molteni R., Wu A., Vaynman S., et al. Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor // *Neuroscience.* 2001. Vol. 23, No. 2. P. 429–404. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2003.09.020
20. Vaynman S., Ying Z., Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition // *Eur. J. Neurosci.* 2004. Vol. 20, No. 10. P. 2580–2590. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x
21. Stranahan A.M., Khalil D., Gould E. Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex // *Hippocampus.* 2007. Vol. 17, No. 11. P. 1017–1022. DOI: 10.1002/hipo.20348
22. Kobil T., Liu Q.R., Gandhi K., et al. Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment // *Learn. Mem.* 2011. Vol. 18, No. 9. P. 605–609. DOI: 10.1101/lm.2283011
23. Winter B., Breitenstein C., Mooren F.C., et al. High impact running improves learning // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2007. Vol. 87, No. 4. P. 597–609. DOI: 10.1016/j.nlm.2006.11.003
24. Griffin E.W., Mullally S., Foley C., et al. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males // *Physiol. Behav.* 2011. Vol. 104, No. 5. P. 934–941. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.06.005
25. Duman C.H., Schlesinger L., Russell D.S., Duman R.S. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice // *Brain Res.* 2008. Vol. 1199. P. 148–158. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.12.047
26. Marais L., Stein D.J., Daniels W.M. Exercise increases BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats // *Metab. Brain Dis.* 2009. Vol. 24, No. 4. P. 587–597. DOI: 10.1007/s11011-009-9157-2
27. Sartori C.R., Vieira A.S., Ferrari E.M., et al. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, *p11* and *tPA* // *Neuroscience.* 2011. Vol. 180. P. 9–18. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.055
28. Levay E.A., Govic A., Penman J., Paolini A.G., Kent S. Effects of adult-onset calorie restriction on anxiety-like behavior in rats // *Physiol. Behav.* 2007. Vol. 92, No. 5. P. 889–896. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.06.018
29. Kashiwaya Y., Bergman C., Lee J.H., et al. A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* 2013. Vol. 34, No. 6. P. 1530–1539. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.023
30. Riddle M.C., McKenna M.C., Yoon Y.J., et al. Caloric restriction enhances fear extinction learning in mice // *Neuropsychopharmacology.* 2013. Vol. 38, No. 6. P. 930–937. DOI: 10.1038/npp.2012.268
31. Vaynman S., Ying Z., Gomez-Pinilla F. The select action of hippocampal calcium calmodulin protein kinase II in mediating exercise-enhanced cognitive function // *Neuroscience.* 2007. Vol. 144, No. 3. P. 825–833. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.10.005
32. Wrann C.D., White J.P., Salogiannis J., et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway // *Cell Metab.* 2013. Vol. 18, No. 5. P. 649–659. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.008
33. Chen M.J., Russo-Neustadt A.A. Exercise activates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2005. Vol. 135, No. 1–2. P. 181–193. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2004.12.001
34. Aguiar A.S. Jr., Castro A.A., Moreira E.L., et al. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling // *Mech. Ageing. Dev.* 2011. Vol. 132, No. 11–12. P. 560–567. DOI: 10.1016/j.mad.2011.09.005
35. Stranahan A.M., Mattson M.P. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012;13(3):209–216. DOI: 10.1038/nrn3151
36. Yang B., Slonimsky J.D., Birren S.J. A rapid switch in sympathetic neurotransmitter release properties mediated by the  $\text{p75}$  receptor // *Nat. Neurosci.* 2002. Vol. 5, No. 6. P. 539–545. DOI: 10.1038/nn0602-853
37. Wan R., Weigand L.A., Bateman R., et al. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability // *J. Neurochem.* 2014. Vol. 129, No. 4. P. 573–580. DOI: 10.1111/jnc.12656
38. Griffioen K.J., Wan R., Brown T.R., et al. Aberrant heart rate and brainstem brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling in a mouse model of Huntington's disease // *Neurobiol. Aging.* 2012. Vol. 33, No. 7. P. 1481.e1–5. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.030
39. Wan R., Camandola S., Mattson M.P. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133, No. 6. P. 1921–1929. DOI: 10.1093/jn/133.6.1921
40. Zuccato C., Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases // *Nat. Rev. Neurol.* 2009. Vol. 5, No. 6. P. 311–322. DOI: 10.1038/nrneuro.2009.54
41. Спивак И.М., Лемещенко А.В., Агафонов П.В., и др. Взаимосвязь креативности и генетических факторов у военнослужащих в условиях арктического региона // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2021. Т. 23, № 4. С. 139–146. DOI: 10.17816/brmma84997
42. Спивак Д.Л., Шаповалов П.А., Трандина А.Е., и др. Психологические ресурсы долголетия и их генетические корреляты // *Science and world.* 2022. № 11 (111). С. 67–71.
43. Spivak I., Zhekalov A., Glushakov R., Nyrov V., Spivak D. Creativity and Life Expectancy in Strategies of Adaptation. In: Bylieva D., Nordmann A., eds. *Technologies in a Multilingual Environment. XXII Professional Culture of the Specialist of the Future 2022. Lecture Notes in Networks and Systems*, vol 636. Cham: Springer, 2022. P. 202–210. DOI: 10.1007/978-3-031-26783-3\_18

44. De Sousa R.A.L., Improta-Caria A.C., Aras-Júnior R., et al. Physical exercise effects on the brain during COVID-19 pandemic: links between mental and cardiovascular health // *Neurol. Sci.* 2021. Vol. 42, No. 4. P. 1325–1334. DOI: 10.1007/s10072-021-05082-9

45. Shin C.H., Kim K.H., Jeeva S., Kang S.M. Towards Goals to Refine Prophylactic and Therapeutic Strategies Against COVID-19 Linked to Aging and Metabolic Syndrome // *Cells.* 2021. Vol. 10, No. 6. P. 1412. DOI: 10.3390/cells10061412

## REFERENCES

1. Lau H, Fitri A, Ludin M, Rajab NF, Shahar S. Identification of Neuroprotective Factors Associated with Successful Ageing and Risk of Cognitive Impairment among Malaysia Older Adults. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2017;2017:4218756. DOI: 10.1155/2017/4218756
2. Prabu P, Poongothai S, Shanthirani CS, et al. Altered circulatory levels of miR-128, BDNF, cortisol and shortened telomeres in patients with type 2 diabetes and depression. *Acta Diabetol.* 2020;57(7):799–807. DOI: 10.1007/s00592-020-01486-9
3. Vasconcelos-Moreno MP, Fries GR, Gubert C, et al. Telomere Length, Oxidative Stress, Inflammation and BDNF Levels in Siblings of Patients with Bipolar Disorder: Implications for Accelerated Cellular Aging. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(6):445–454. DOI: 10.1093/ijnp/pyx001
4. Zhou JX, Li HC, Bai XJ, et al. Functional Val66Met polymorphism of Brain-derived neurotrophic factor in type 2 diabetes with depression in Han Chinese subjects. *Behav Brain Funct.* 2013;9:34. DOI: 10.1186/1744-9081-9-34
5. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond).* 2006;110(2):167–173. DOI: 10.1042/CS20050163
6. Markham A, Cameron I, Bains R, et al. Brain-derived neurotrophic factor-mediated effects on mitochondrial respiratory coupling and neuroprotection share the same molecular signalling pathways. *Eur J Neurosci.* 2012;35(3):366–374. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07965.x
7. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(2):89–98. DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.006
8. Lebrun B, Bariohay B, Moysse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Auton Neurosci.* 2006;126–127:30–38. DOI: 10.1016/j.autneu.2006.02.027
9. Koppel I, Aid-Pavlidis T, Jaanson K, et al. Tissue-specific and neural activity-regulated expression of human BDNF gene in BAC transgenic mice. *BMC Neurosci.* 2009;10:68. DOI: 10.1186/1471-2202-10-68
10. Dean C, Liu H, Staudt T, et al. Distinct subsets of Syt-IV/BDNF vesicles are sorted to axons versus dendrites and recruited to synapses by activity. *J Neurosci.* 2012;32(16):5398–5413. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4515-11.2012
11. Totoston P, Santini C, Prigent-Tessier A, Marie C, Demougeot C. Endothelial TrkB receptor activation controls vascular tone of rat middle cerebral artery. *Vascul Pharmacol.* 2021;141:106930. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106930
12. Cheng A, Wan R, Yang JL, et al. Involvement of PGC-1 $\alpha$  in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. *Nat Commun.* 2012;3:1250. DOI: 10.1038/ncomms2238
13. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron.* 2012;74(2):246–260. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.04.006
14. Pollock GS, Vernon E, Forbes ME, et al. Effects of early visual experience and diurnal rhythms on BDNF mRNA and protein levels in the visual system, hippocampus, and cerebellum. *J Neurosci.* 2001;21(11):3923–3931. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-11-03923.2001
15. Dolci C, Montaruli A, Roveda E, et al. Circadian variations in expression of the trkB receptor in adult rat hippocampus. *Brain Res.* 2003;994(1):67–72. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.09.018
16. Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metab.* 2012;16(6):706–722. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.08.012
17. Mattson MP. Evolutionary aspects of human exercise — born to run purposefully. *Ageing Res Rev.* 2012;11(3):347–352. DOI: 10.1016/j.arr.2012.01.007
18. Hopkins ME, Nitecki R, Bucci DJ. Physical exercise during adolescence versus adulthood: differential effects on object recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels. *Neuroscience.* 2011;194:84–94. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.071
19. Molteni R, Wu A, Vaynman S, et al. Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience.* 2001;23(2):429–404. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2003.09.020
20. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.* 2004;20(10):2580–2590. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x
21. Stranahan AM, Khalil D, Gould E. Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus.* 2007;17(11):1017–1022. DOI: 10.1002/hipo.20348
22. Kobilo T, Liu QR, Gandhi K, et al. Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learn Mem.* 2011;18(9):605–609. DOI: 10.1101/lm.2283011
23. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2007;87(4):597–609. DOI: 10.1016/j.nlm.2006.11.003
24. Griffin EW, Mullally S, Foley C, et al. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav.* 2011;104(5):934–941. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.06.005
25. Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, Duman RS. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res.* 2008;1199:148–158. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.12.047
26. Marais L, Stein DJ, Daniels WM. Exercise increases BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats. *Metab Brain Dis.* 2009;24(4):587–597. DOI: 10.1007/s11011-009-9157-2
27. Sartori CR, Vieira AS, Ferrari EM, et al. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. *Neuroscience.* 2011;180:9–18. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.055
28. Levay EA, Govic A, Penman J, Paolini AG, Kent S. Effects of adult-onset calorie restriction on anxiety-like behavior in rats. *Physiol Behav.* 2007;92(5):889–896. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.06.018

29. Kashiwaya Y, Bergman C, Lee JH, et al. A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34(6):1530–1539. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.023
30. Riddle MC, McKenna MC, Yoon YJ, et al. Caloric restriction enhances fear extinction learning in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(6):930–937. DOI: 10.1038/npp.2012.268
31. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. The select action of hippocampal calcium calmodulin protein kinase II in mediating exercise-enhanced cognitive function. *Neuroscience*. 2007;144(3):825–833. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.10.005
32. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013;18(5):649–659. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.008
33. Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise activates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005;135(1–2):181–193. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2004.12.001
34. Aguiar AS Jr, Castro AA, Moreira EL, et al. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mech Ageing Dev*. 2011;132(11–12):560–567. DOI: 10.1016/j.mad.2011.09.005
35. Stranahan AM, Mattson MP. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(3):209–216. DOI: 10.1038/nrn3151
36. Yang B, Slonimsky JD, Birren SJ. A rapid switch in sympathetic neurotransmitter release properties mediated by the p75 receptor. *Nat Neurosci*. 2002;5(6):539–545. DOI: 10.1038/nn0602-853
37. Wan R, Weigand LA, Bateman R, et al. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J Neurochem*. 2014;129(4):573–580. DOI: 10.1111/jnc.12656
38. Griffioen KJ, Wan R, Brown TR, et al. Aberrant heart rate and brainstem brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling in a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1481.e1–5. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.030
39. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr*. 2003;133(6):1921–1929. DOI: 10.1093/jn/133.6.1921
40. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(6):311–322. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.54
41. Spivak IM, Lemeshchenko AV, Agafonov PV, et al. Relationship of creativity and genetic factors in military services in the conditions of the arctic region. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):139–146. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma84997
42. Spivak DL, Shapovalov PA, Trandina AE, et al. Psychological resources of longevity and their genetic correlates. *Science and world*. 2022;(11 (111)):67–71. (In Russ.)
43. Spivak I, Zhekalov A, Glushakov R, Nyrov V, Spivak D. Creativity and Life Expectancy in Strategies of Adaptation. In: Bylieva D., Nordmann A., eds. *Technologies in a Multilingual Environment*. XXII Professional Culture of the Specialist of the Future 2022. Lecture Notes in Networks and Systems, vol 636. Cham: Springer; 2022. P. 202–210. DOI: 10.1007/978-3-031-26783-3\_18
44. De Sousa RAL, Improtta-Caria AC, Aras-Júnior R, et al. Physical exercise effects on the brain during COVID-19 pandemic: links between mental and cardiovascular health. *Neurol Sci*. 2021;42(4):1325–1334. DOI: 10.1007/s10072-021-05082-9
45. Shin CH, Kim KH, Jeeva S, Kang SM. Towards Goals to Refine Prophylactic and Therapeutic Strategies Against COVID-19 Linked to Aging and Metabolic Syndrome. *Cells*. 2021;10(6):1412. DOI: 10.3390/cells10061412

## ОБ АВТОРАХ

**\*Ирина Михайловна Спивак**, старший научный сотрудник; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1351-8696; eLibrary SPIN: 6740-5392; Author ID: 83126; Researcher ID: F-9059-2015; Scopus ID: 7004303441; e-mail: irina\_spivak@hotmail.com

**Андрей Николаевич Жекалов**, старший научный сотрудник; ORCID: 0000-0001-6580-4075; eLibrary SPIN: 3154-9228; Author ID: 879266; e-mail: Jann1960@mail.ru

**Дмитрий Леонидович Спивак**, ведущий эксперт; ORCID: 0000-0001-7276-5182; eLibrary SPIN: 6764-3561; Author ID: 74271; e-mail: d.spivak@mail.ru

**Павел Александрович Шаповалов**, курсант 5-го курса; ORCID: 0000-0003-0639-017X; eLibrary SPIN: 2498-7308; Author ID: 1105721; e-mail: pavel.shapovalov.2001@mail.ru

**Руслан Владиславович Тимошенко**, бакалавр биологического факультета; e-mail: rtmibio@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Irina M. Spivak**, senior researcher; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1351-8696; eLibrary SPIN: 6740-5392; Author ID: 83126; Researcher ID: F-9059-2015; Scopus ID: 7004303441; e-mail: irina\_spivak@hotmail.com

**Andrey N. Zhekalov**, senior researcher; ORCID: 0000-0001-6580-4075; eLibrary SPIN: 3154-9228; Author ID: 879266; e-mail: Jann1960@mail.ru

**Dmitri L. Spivak**, leading expert; ORCID: 0000-0001-7276-5182; eLibrary SPIN: 6764-3561; Author ID: 74271; e-mail: d.spivak@mail.ru

**Pavel A. Shapovalov**, 5<sup>th</sup> year cadet; ORCID: 0000-0003-0639-017X; eLibrary SPIN: 2498-7308; Author ID: 1105721; e-mail: pavel.shapovalov.2001@mail.ru

**Ruslan V. Timoshenko**, Bachelor of Biology Faculty; e-mail: rtmibio@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОБ АВТОРАХ

**Руслан Иванович Глушаков**, докт. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-0161-5977; eLibrary SPIN: 6860-8990;  
Author ID: 621995; e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

**Константин Петрович Головко**, докт. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-1584-1748; eLibrary SPIN: 2299-6153;  
Author ID: 299461; Researcher ID: C-6865-2017;  
e-mail: labws@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Ruslan I. Glushakov**, M.D., D.Sc. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-0161-5977; eLibrary SPIN: 6860-8990;  
Author ID: 621995; e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

**Konstantin P. Golovko**, M.D., D.Sc. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-1584-1748; eLibrary SPIN: 2299-6153;  
Author ID: 299461; Researcher ID: C-6865-2017;  
e-mail: labws@mail.ru