

УДК 616.89-008.441.1-053.2+612.8+577.1

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8\(54\)-2366-2377](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-2366-2377)

Сарафинюк Лариса Анатоліївна доктор біологічних наук, завідувач кафедри спортивної медицини, фізичного виховання та реабілітації, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, тел.: (067) 430-08-53, <https://orcid.org/0000-0001-8253-5997>

БІОМАРКЕРИ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТІ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАТРИМКОЮ РУХОВОГО РОЗВИТКУ

Анотація. Мета. Систематичне узагальнення сучасних досліджень щодо біомаркерів нейропластичності у дітей із затримкою рухового розвитку та проведення критичної оцінки їх діагностичної і прогностичної значущості. **Результати.** Біомаркери нейропластичності — це об'єктивні індикатори, що відображають нейрофізіологічні, молекулярні або структурно-функціональні зміни в центральній нервовій системі, пов'язані з адаптивною перебудовою мозку. У контексті затримки рухового розвитку, такі біомаркери дозволяють оцінити не лише ступінь ушкодження, а й потенціал до відновлення. Для своєчасного виявлення порушень моторного розвитку у дітей досліджуються перспективні біомаркери нейропластичності, зокрема нейротрофічний фактор мозку (BDNF). BDNF відіграє ключову роль у регуляції нейрогенезу, синаптогенезу, нейропротекції та синаптичної пластичності, що лежать в основі процесів навчання, пам'яті та адаптації. Його рівень змінюється під впливом зовнішніх чинників, зокрема фізичної активності. У дитячому віці, що характеризується високою нейропластичністю, BDNF особливо важливий для формування нейронних мереж. Його експресія охоплює критичні ділянки ЦНС — гіпокамп, кору та базальні структури, впливаючи як на типовий розвиток мозку, так і на механізми неврологічних порушень. Завдяки своїм поліфункціональним властивостям, BDNF розглядається як потенційна мішень для терапевтичного втручання та діагностики нейророзвиткових розладів. Імунні білки, як-от цитокіни, хемокіни, Glial fibrillary acidic protein (GFAP), остеопонтин (OPN) та Vascular endothelial growth factor (VEGF), беруть участь у розвитку та захисті нервової системи, впливаючи на нейрогенез, синаптогенез і нейропластичність. Вони є важливими посередниками взаємодії між імунною та нервовою системами. **Висновки.** Біомаркери нейропластичності відіграють важливу роль у сучасній діагностиці та моніторингу стану дітей із затримкою рухового розвитку, дозволяючи оцінити ступінь залучення центральної нервової системи в патологічний процес. Нейротрофічний фактор мозку наразі є найбільш вивченим молекулярним маркером нейропластичності. Дослідження інших молекулярних маркерів, таких як GDNF, OPN, VEGF, а також прозапальних

цитокінів (IL-6, TNF- α), свідчать про їхню потенційну роль, однак на сьогодні бракує достатньої кількості високоякісних клінічних досліджень у педіатричній популяції.

Ключові слова: біомаркери нейропластичності, затримка рухового розвитку, нейротрофічний фактор мозку, порушення нейророзвитку, рання діагностика.

Sarafyniuk Larysa Anatoliivna Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Sports medicine, physical education and rehabilitation, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, tel.: (067) 430-08-53, <https://orcid.org/0000-0001-8253-5997>

BIOMARKERS OF NEUROPLASTICITY IN CHILDREN WITH MOTOR DEVELOPMENTAL DELAY

Abstract. Purpose. To systematically summarize current research on biomarkers of neuroplasticity in children with motor developmental delay and to critically evaluate their diagnostic and prognostic significance. **Results.** Biomarkers of neuroplasticity are objective indicators that reflect neurophysiological, molecular, or structural-functional changes in the central nervous system associated with adaptive brain reorganization. In the context of motor developmental delay, such biomarkers allow us to assess not only the degree of damage but also the potential for recovery. For the timely detection of motor development disorders in children, promising biomarkers of neuroplasticity, in particular brain-derived neurotrophic factor (BDNF), are being studied. BDNF plays a key role in the regulation of neurogenesis, synaptogenesis, neuroprotection and synaptic plasticity, which underlie learning, memory and adaptation. Its level changes under the influence of external factors, including physical activity. In childhood, which is characterized by high neuroplasticity, BDNF is especially important for the formation of neural networks. Its expression covers critical areas of the central nervous system, such as the hippocampus, cortex, and basal structures, affecting both typical brain development and the mechanisms of neurological disorders. Due to its multifunctional properties, BDNF is considered a potential target for therapeutic intervention and diagnosis of neurodevelopmental disorders. Immune proteins, such as cytokines, chemokines, Glial fibrillary acidic protein (GFAP), osteopontin (OPN) and Vascular endothelial growth factor (VEGF), are involved in the development and protection of the nervous system, affecting neurogenesis, synaptogenesis and neuroplasticity. They are important mediators of the interaction between the immune and nervous systems. **Conclusions.** Biomarkers of neuroplasticity play an important role in the modern diagnosis and monitoring of children with motor developmental delays, allowing assessment of the degree of involvement of the central nervous system in the pathological process. Brain-derived neurotrophic factor is currently the most studied molecular marker of

neuroplasticity. Studies of other molecular markers, such as GDNF, OPN, VEGF, and proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α), indicate their potential role, but there is currently a lack of high-quality clinical trials in the pediatric population.

Keywords: neuroplasticity biomarkers, motor development delay, brain-derived neurotrophic factor, neurodevelopmental disorders, early diagnosis.

Постановка проблеми. Порушення рухового розвитку в дітей – актуальна проблема педіатрії та реабілітації. До таких розладів належать церебральний параліч (ЦП) - найпоширеніше моторне ураження дитячого віку, яке трапляється приблизно в 1,5–3,0 на 1000 народжених дітей [1]. Крім ЦП, у дітей реєструють інші затримки рухового розвитку – близько 5–6% мають значні порушення координації і моторики [2].

Усі ці стани супроводжуються дефіцитами синаптичної пластичності та нейрогенезу, що диктує потребу в ранній діагностиці й моніторингу.

Білкові біомаркери крові зазвичай використовуються в діагностичних тестах для моніторингу одного або кількох білків, що вказують на наявність захворювання, розладу або конкретного субфенотипу захворювання. Ці біомаркери також можуть служити прогностичними чинниками, надаючи цінну інформацію про результати захворювання [3].

Сучасні дослідження нейророзвитку все частіше використовують біомаркери, щоб оцінити мозкові зміни та прогноз функціональних результатів у дітей із затримкою рухового розвитку. Завдяки біомаркерам можна розробляти нові, більш точні та менш інвазивні тести для раннього виявлення захворювань. Це дозволяє діагностувати хворобу ще до появи перших клінічних симптомів, що є критично важливим для багатьох станів, особливо у дітей [4].

Аналіз певних біомаркерів допомагає оцінити ризики та передбачити, наскільки агресивно розвиватиметься захворювання у конкретного пацієнта. Це дає змогу краще планувати лікування та інформувати пацієнта про можливі перспективи.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. В останні роки було описано низку біомаркерів, які, потрапляючи в кровообіг після пошкодження клітин, дають можливість ідентифікувати та кількісно оцінити ураження мозку з метою впровадження терапевтичних стратегій, що покращують довгостроковий прогноз [5].

Впродовж нещодавнього часу досліджувалися нейрон-специфічна енолаза (Neuron-specific enolase (NSE)), protein S100 (pS100), нейротрофічний фактор мозку (Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)) та гліальний фібрилярний кислий білок (Glial fibrillary acidic protein (GFAP)). Вони локалізуються в нейронах, астроцитах або аксонах і мають застосування при черепно-мозкових травмах, інсульті та гіпоксично-ішемічних ураженнях мозку [6].

Дослідження Catherine R. et al. продемонструвало, що рівні нейрональних біомаркерів (S100B та нейронспецифічної енолази) у сироватці крові не корелюють з довгостроковими нейророзвитковими результатами у цих немовлят [7].

Науковий аналіз Chiperi L.E. et al. виявив кореляцію між рівнем BDNF у сироватці крові та моторним розвитком дітей з вродженими вадами серця. Рівень BDNF був асоційований із результатами психомоторного тестування і показав прогностичні можливості у визначенні моторного розвитку [6].

В науковій роботі Bagrowski B. et al. показано, як поліморфізм Val66Met у гені BDNF впливає на результати реабілітації в дітей з церебральним паралічем. Генотип Val/Val асоційовано з кращою реакцією на терапію, що відкриває шлях до персоналізованих реабілітаційних стратегій [1].

Такі нейронні біомаркери, як NSE та pS100, корисні для виявлення порушень функції мозку після події, пов'язаної з церебральною ішемією. Ці маркери вже були оцінені як прогностичні фактори психомоторного розвитку у недоношених новонароджених або тих, хто народився в термін з перинатальною асфіксією [7].

В дослідженні Diaz Heijtz R., & Forssberg був проведений огляд молекулярних і клітинних механізмів нейропластичності під час моторного навчання, включно зі значенням нейротрофінів (зокрема BDNF) та дофамінергетичних шляхів у контексті ЦП [8].

Огляд Barbosa et al., свідчить про те, що BDNF може бути задіяний у різних психічних станах та неврологічних розладах у дітей, таких як розлади аутистичного спектру, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, депресія та тривога. Дослідження BDNF тривають, і необхідне глибше розуміння того, як цей білок впливає на розвиток мозку та здоров'я дітей [9].

Мета статті. Систематичне узагальнення сучасних досліджень щодо біомаркерів нейропластичності у дітей із затримкою рухового розвитку та проведення критичної оцінки їх діагностичної і прогностичної значущості.

Виклад основного матеріалу. Біомаркери нейропластичності — це об'єктивні індикатори, що відображають нейрофізіологічні, молекулярні або структурно-функціональні зміни в центральній нервовій системі, пов'язані з адаптивною перебудовою мозку. У контексті затримки рухового розвитку, такі біомаркери дозволяють оцінити не лише ступінь ушкодження, а й потенціал до відновлення.

Специфічні для мозку біомаркери, що виникають внаслідок пошкодження нейронів, гліальних клітин та аксонів, вивільняються в кровообіг і можуть бути використані для кількісної оцінки пошкодження мозку та ідентифікації пацієнтів з неврологічним ураженням без очевидних клінічних проявів [10].

Щоб вчасно виявляти порушення моторного розвитку, досліджують перспективні біомаркери нервової пластичності – зокрема, нейротрофічний фактор мозку (Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)), який пов'язують із формуванням нейронних мереж під час розвитку дитини.

BDNF є одним із найбільш поширених нейротрофічних факторів центральної нервової системи і здійснює важливу роль у регуляції нейрональних процесів. Цей білок бере участь у регуляції нейрогенезу, синаптогенезу та нейропротекції [9].

Саме завдяки цим ефектам BDNF лежить в основі механізмів навчання, пам'яті та адаптивної пластичності мозку. Відомо також, що рівень BDNF у крові динамічно змінюється під впливом навколишнього середовища: наприклад, фізичні вправи можуть значно збільшувати концентрацію BDNF [11]. До того ж, дитинство – так званий «золотий період» розвитку – характеризується піковою нейропластичністю: імунізація складних рухових навичок відбувається швидше, а мозок дітей має підвищену здатність до утворення нових синапсів [12].

BDNF є частиною родини білків, що сприяє виживанню, росту та спеціалізації нейронів у нервовій системі. Він широко поширений по всій центральній нервовій системі, охоплюючи такі області, як гіпокамп, кора головного мозку та базальний передній мозок, які мають вирішальне значення для навчання, пам'яті та емоційної регуляції [6]. BDNF відіграє ключову роль у синаптичній пластичності – процесі, за допомогою якого синапси можуть посилюватися або послаблюватися у відповідь на активність з часом. Цей механізм є важливим для навчання, пам'яті та адаптації до змін навколишнього середовища [13].

Також BDNF відіграє життєво важливу роль у підтримці здоров'я та функції мозку, впливаючи як на типовий розвиток мозку, так і на основні механізми неврологічних та психічних розладів. Поточні дослідження спрямовані на розкриття його різноманітних ролей та терапевтичних можливостей.

Отже, нейротрофічний фактор мозку (BDNF) є залишається в центрі уваги сучасної нейробиології. Він модулює пов'язані клітинні процеси в нейронах, включаючи виживання, диференціацію та синаптичну пластичність. BDNF – це поліфункціональний нейротрофін, подібний до фактора росту нервів (nerve growth factor (NGF)) або neurotrophin-3 (NT-3), який міцно зарекомендував себе після свого першого відкриття Івом-Аленом Бардом та ін. BDNF вивільняється в локальну область нейронів, яка активується, зв'язується, активує та здійснює свою дію через свій рецептор. Ця атипова дія забезпечує унікальну основу для BDNF як модулятора молекулярного навчання, а також головного організатора навчання, пам'яті та адаптивної поведінки [14].

BDNF експресується у великій кількості як у центральній, так і в периферичній нервовій системі, що відповідає його функціональному багатству. Загалом, BDNF, що секретується протягом критичного періоду розвитку, сприяє виживанню нових незрілих нейронів і спрямовує диференціацію спеціалізованих типів клітин, а також збуджуючих і гальмівних підтипів, будучи фундаментальною одиницею визначення дедалі складніших нейронних ланцюгів [15].

BDNF вважається головним регулятором нейрогенезу, забезпечуючи сигнали для проліферації, диференціації та дозрівання нейронів протягом усього їхнього життя, від ембріогенезу до дорослого віку. BDNF регулюється підвищеним чином на ранніх стадіях розвитку та є важливим для виживання постмітотичних нейронних попередників у нейрогенних ділянках мозку, таких як шлуночкова зона та субшлуночкова зона, а також сприяє їхньому мітотичному

розширенню [16]. Також, BDNF є важливим медіатором залежної від активності та опосередкованої активністю пластичності, а також синаптичного ремоделювання, що відбувається на основі сигналів навколишнього середовища, контекстуалізованих з розвитком. Пластичність, залежна від досвіду, є важливим процесом складних та заплутаних процесів розвитку в тонкому налаштуванні нейронних ланцюгів та їх подальших сенсомоторних функцій відповідно [17].

Зокрема, у дослідженні Ward N. та Hagg T. було показано, що рівень неонатального BDNF може слугувати індикатором ступеня зрілості нейронів у недоношених немовлят, оскільки цей нейротрофін відіграє ключову роль у дозріванні кори головного мозку та формуванні синаптичної пластичності в перинатальний та ранній постнатальний періоди [18]. А результати наукового дослідження Xiong LL, et al. свідчать про те, що BDNF та його ферменти та рецептори, що здійснюють переробку, можуть відігравати важливу роль у патогенезі та відновленні після неонатального гіпоксично-ішемічного ураження мозку [19].

Отже, BDNF є ключовим компонентом нормального рухового навчання, оскільки кожна нова моторна навичка у дитини супроводжується перебудовою нейронних мереж, яку опосередковує BDNF [12].

Наразі зростає обсяг експериментальних та клінічних даних щодо ролі BDNF як потенційного біомаркера нейропластичності у дітей. Було показано, що периферичний (сироватковий) BDNF опосередковано відображає рівні цієї молекули в ЦНС [9], тому його вимір у крові може слугувати діагностичним показником нейропластичних процесів. Наприклад, у дослідженні з дітьми з церебральним паралічем виявлено статистично значуще зниження сироваткового BDNF порівняно з контрольними групами здорових дітей [6].

Потенційним біомаркером є Glial fibrillary acidic protein (GFAP) – це мономер, що міститься в цитоскелеті астроцитів, і цей білок не знаходиться поза межами центральної нервової системи. Зазвичай цей білок не секретується в сироватку крові, доки астроцити не будуть пошкоджені або не загинуть. Ці характеристики свідчать про те, що гліальний фібрилярний кислотний білок може служити біомаркером для кількісної оцінки уражень головного мозку [20].

Остеопонтин (OPN) – це білок позаклітинного матриксу, який відіграє регуляторну роль у запаленні та біомінералізації через свій вплив на клітинну адгезію, міграцію, диференціацію та виживання [21]. Зростаюча кількість доказів свідчить про те, що OPN має потенціал бути клінічно корисним біомаркером процесів серцево-судинних захворювань, ремоделювання шлуночків та регенерації скелетних м'язів. 14–21 Дослідження Hirata A. et.al. показують, що OPN може служити молекулою адгезії, яка сприяє зв'язуванню макрофагів з некротичними волокнами та може бути важливим медіатором на ранній фазі регенерації м'язів [22].

Багато білків, вперше ідентифікованих в імунній системі, також експресуються в нервовій системі, що розвивається. Нещодавні дослідження

показують, що ряд цих білків, окрім своїх імунологічних ролей, є важливими для встановлення, функціонування та модифікації синаптичних зв'язків. До них належать прозапальні цитокіни (наприклад, $\text{TNF}\alpha$, IL-6), білки вродженої імунної системи (наприклад, комплемент C1q та C3), члени родини головного комплексу гістосумісності класу I (MHC I) та імунорецептори, що зв'язуються з MHC I, та їх компоненти. Специфічні імунні білки необхідні для нормального розвитку мозку та синаптичної пластичності. Розуміння того, як ці білки функціонують у нейронах, прояснить молекулярну основу фундаментальних подій у розвитку та пластичності мозку та може додати новий вимір до нашого розуміння нейронно-імунних взаємодій у здоров'ї та хворобах [23].

IL-6 характеризується як глікопротеїн молекулярною масою 26 кДа, який може запускати клітинні реакції, що опосередковують запалення, нейрогенез, гліогенез, ріст клітин, виживання клітин, мієлінізацію та демієлінізацію в ЦНС [23]. Фізіологічна функція інтерлейкіну-6 (IL-6) у центральній нервовій системі (ЦНС) є складною: IL-6 здійснює нейротрофічний та нейропротекторний ефекти, а також може функціонувати як медіатор запалення, демієлінізації та астрогліозу, залежно від клітинного контексту. У нормальному мозку рівні IL-6 залишаються низькими. Однак підвищена експресія відбувається при травмах, інфекціях, інсультах та запаленнях. Враховуючи різноманітні біологічні функції IL-6 та його експресію при численних захворюваннях ЦНС, критично важливо розуміти його регуляцію в мозку, щоб контролювати його експресію та, зрештою, його ефекти. Накопичені дані показують, що переважним джерелом IL-6 у ЦНС є активований астроцит. Крім того, було показано, що широкий спектр факторів бере участь у регуляції IL-6 астроцитами [24].

Хемокини є не лише медіаторами імунної системи та експресуються в запальних ситуаціях. Вони також конститутивно експресуються в мозку як у гліальних клітинах, так і в нейронах. Кілька нещодавніх даних свідчать про те, що вони можуть мати нейромедіаторну/нейромодулюючу роль у функціях мозку, подібно до кількох нейропептидів [25].

Отож хемокини – це сімейство малих цитокінів, які відіграють важливу роль у розвитку лімфоцитів, включаючи їх рекрутинг та транспортування до певних тканинних компартментів. Окрім того, що хемокини та їхні рецептори діють як ключові хемотаксичні фактори в імунній системі, вони є критично важливими для регулювання руху лейкоцитів у ЦНС як у здорових, так і у хворих осіб [26]. Було показано, що хемокини регулюють міграцію, проліферацію та диференціацію нейрональних клітин, а також беруть участь у комунікації між нейронами та мікроглією [27]. Низка досліджень повідомляла про аномальне вироблення хемокинів у мозку, спинномозковій рідині та/або плазмі аутичних осіб, що свідчить про те, що хемокини можуть бути задіяні в аномальному розвитку нейронів, що може призвести до змін раннього розвитку та функції мозку [26].

Vascular endothelial growth factor (VEGF) – це мітоген, який відіграє подвійну роль у сприянні ангіогенезу та нейрогенезу під час розвитку мозку [28].

Кілька неодавніх досліджень показують, що VEGF також сприяє нейрогенезу, нейрональному патернуванню, нейропротекції та росту глії.

Дослідження Madurski C. et al. продемонструвало, що біомаркери BDNF та VEGF можуть допомогти як у виявленні пацієнтів, які мають найбільший потенціал для отримання користі від реабілітаційних зусиль, так і в моніторингу їхньої реакції на реабілітацію [29].

Висновки. Біомаркери нейропластичності відіграють важливу роль у сучасній діагностиці та моніторингу стану дітей із затримкою рухового розвитку, дозволяючи оцінити ступінь залучення центральної нервової системи в патологічний процес. Нейротрофічний фактор мозку наразі є найбільш вивченим молекулярним маркером нейропластичності. Дослідження інших молекулярних маркерів, таких як GDNF, OPN, VEGF, а також прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α), свідчать про їхню потенційну роль, однак на сьогодні бракує достатньої кількості високоякісних клінічних досліджень у педіатричній популяції.

Література:

1. Bagrowski B., Czapracka M., Kraśny J., Prendecki M., Dorszewska J., Józwiak M. Assessment of the relationship between Val66Met BDNF polymorphism and the effectiveness of gait rehabilitation in children and adolescents with cerebral palsy // *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. – 2022. – Vol. 82, No. 1. – P. 1–11. – DOI: <https://doi.org/10.55782/ane-2022-001>.
2. Hua J., Williams G., Jin H., Chen J., Xu M., Zhou Y., Gu G., Du W. Early Motor Milestones in Infancy and Later Motor Impairments: A Population-Based Data Linkage Study // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.809181>.
3. Wang K. K. W., Kobeissy F. H., Shakkour Z., Tyndall J. A. Thorough overview of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein as tandem biomarkers recently cleared by US Food and Drug Administration for the evaluation of intracranial injuries among patients with traumatic brain injury // *Acute Medicine & Surgery*. – 2021. – Vol. 8, No. 1. – Article e622. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ams2.622>.
4. Savage W. J., Everett A. D. Biomarkers in pediatrics: children as biomarker orphans // *Proteomics. Clinical Applications*. – 2010. – Vol. 4, No. 12. – P. 915–921. – DOI: <https://doi.org/10.1002/prca.201000062>.
5. Hansen J. H., Kissner L., Chitadze G., Logoteta J., Jung O., Dütschke P., Attmann T., Scheewe J., Kramer H. H. Glial Fibrillary Acid Protein and Cerebral Oxygenation in Neonates Undergoing Cardiac Surgery // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2019. – Vol. 67, Suppl. 4. – P. e11–e18. – DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401793>.
6. Chipperi L.E., Hagau A.C., Tecar C., Hutanu A., Muntean I. Brain-derived neurotrophic factor as a promising neuromarker which could predict psychomotor developmental impairment in children with unrepaired congenital heart defects // *Int. J. Dev. Neurosci*. – 2025. – Vol. 85, № 1. – P. e10400. – DOI: [10.1002/jdn.10400](https://doi.org/10.1002/jdn.10400).
7. Catherine R.C., Bhat B.V., Adhisivam B., Bharadwaj S.K., Vinayagam V., Chinnakali P. Neuronal Biomarkers in Predicting Neurodevelopmental Outcome in Term Babies with Perinatal Asphyxia // *Indian J. Pediatr*. – 2020. – Vol. 87, № 10. – P. 787–792. – DOI: [10.1007/s12098-020-03283-2](https://doi.org/10.1007/s12098-020-03283-2).
8. Diaz Heijtz R., Forssberg H. Translational studies exploring neuroplasticity associated with motor skill learning and the regulatory role of the dopamine system // *Dev. Med. Child Neurol*. – 2015. – Vol. 57, Suppl. 2. – P. 10–14. – DOI: [10.1111/dmcn.12692](https://doi.org/10.1111/dmcn.12692).
9. Barbosa A.G., Pratesi R., Paz G.S.C. et al. Assessment of BDNF serum levels as a diagnostic marker in children with autism spectrum disorder // *Sci. Rep*. – 2020. – Vol. 10. – Art. № 17348. – DOI: [10.1038/s41598-020-74239-x](https://doi.org/10.1038/s41598-020-74239-x).

10. Bar-Yosef O., Greidinger D., Iskilova M., Hemi R., Tirosh T., Vardi A. Neurological deficit is predicted by S100B in children after cardiac surgery // *Clin. Chim. Acta.* – 2018. – Vol. 481. – P. 56–60. – DOI: 10.1016/j.cca.2018.02.032.
11. Rico-González M., González-Devesa D., Gómez-Carmona C.D., Moreno-Villanueva A. Exercise as Modulator of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Children: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials // *Life (Basel)*. – 2025. – Vol. 15, No. 7. – P. 1147. – DOI: 10.3390/life15071147.
12. Vasileva F., Font-Lladó R., Carreras-Badosa G., López-Ros V., Ferrusola-Pastrana A., López-Bermejo A., Prats-Puig A. Increased Salivary BDNF and Improved Fundamental Motor Skills in Children Following a 3-Month Integrated Neuromuscular Training in Primary School // *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. – 2024. – Vol. 9, No. 3. – P. 154. – DOI: 10.3390/jfmk9030154.
13. Miranda M., Morici J.F., Zanoni M.B., Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain // *Front. Cell. Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – Art. № 363. – DOI: 10.3389/fncel.2019.00363.
14. Zhang P., Xu J., Cui Q., Lin G., Wang F., Ding X., You S., Sang N., Tan J., Xu W., Zhan C., Zhu Y., Zhang J. Multi-pathway neuroprotective effects of a novel salidroside derivative SHPL-49 against acute cerebral ischemic injury // *Eur. J. Pharmacol.* – 2023. – Vol. 949. – Art. № 175716. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175716.
15. Ávila-Gámiz F., Pérez-Cano A.M., Pérez-Berlanga J.M., Mullor-Vigo R.M., Zambrana-Infantes E.N., Santín L.J., Ladrón de Guevara-Miranda D. Sequential treadmill exercise and cognitive training synergistically increase adult hippocampal neurogenesis in mice // *Physiol. Behav.* – 2023. – Vol. 266. – Art. № 114184. – DOI: 10.1016/j.physbeh.2023.114184.
16. Tan L.L., Alfonso J., Monyer H., Kuner R. Neurogenesis in the adult brain functionally contributes to the maintenance of chronic neuropathic pain // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 18549. – DOI: 10.1038/s41598-021-97093-x.
17. Jang K., Garraway S.M. TrkB Agonist (7,8-DHF)-Induced Responses in Dorsal Root Ganglia Neurons Are Decreased after Spinal Cord Injury: Implication for Peripheral Pain Mechanisms // *eNeuro*. – 2025. – Vol. 12, No. 1. – Art. № ENEURO.0219-24.2024. – DOI: 10.1523/ENEURO.0219-24.2024.
18. Ward N.L., Hagg T. BDNF is needed for postnatal maturation of basal forebrain and neostriatum cholinergic neurons in vivo // *Exp. Neurol.* – 2000. – Vol. 162, No. 2. – P. 297–310. – DOI: 10.1006/exnr.1999.7346.
19. Xiong L.L., Chen J., Du R.L., et al. Brain-derived neurotrophic factor and its related enzymes and receptors play important roles after hypoxic-ischemic brain damage // *Neural Regen. Res.* – 2021. – Vol. 16, No. 8. – P. 1453–1459. – DOI: 10.4103/1673-5374.303033.
20. Agnello L., Gambino C.M., Ciaccio A.M., Masucci A., Vassallo R., Tamburello M., Scazzone C., Lo Sasso B., Ciaccio M. Molecular Biomarkers of Neurodegenerative Disorders: A Practical Guide to Their Appropriate Use and Interpretation in Clinical Practice // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, No. 8. – P. 4323. – DOI: 10.3390/ijms25084323.
21. Giachelli C.M., Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization // *Matrix Biology*. – 2000. – Vol. 19, No. 7. – P. 615–622. – DOI: 10.1016/S0945-053X(00)00108-6.
22. Hirata A., Masuda S., Tamura T., Kai K., Ojima K., Fukase A., Motoyoshi K., Kamakura K., Miyagoe-Suzuki Y., Takeda S. Expression profiling of cytokines and related genes in regenerating skeletal muscle after cardiotoxin injection: a role for osteopontin // *The American Journal of Pathology*. – 2003. – Vol. 163, No. 1. – P. 203–215. – DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63644-9.
23. Boulanger L.M. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity // *Neuron*. – 2009. – Vol. 64, No. 1. – P. 93–109. – DOI: 10.1016/j.neuron.2009.09.001.

24. Van Wagoner N.J., Benveniste E.N. Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes // *Journal of Neuroimmunology*. – 1999. – Vol. 100, No. 1–2. – P. 124–139. – DOI: 10.1016/s0165-5728(99)00187-3.
25. Mélik-Parsadaniantz S., Rostène W. Chemokines and neuromodulation // *Journal of Neuroimmunology*. – 2008. – Vol. 198, No. 1–2. – P. 62–68. – DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.022.
26. Xu N., Li X., Zhong Y. Inflammatory cytokines: potential biomarkers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders // *Mediators of Inflammation*. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID: 531518. – DOI: 10.1155/2015/531518.
27. Biber K., Vinet J., Boddeke H.W. Neuron-microglia signaling: chemokines as versatile messengers // *Journal of Neuroimmunology*. – 2008. – Vol. 198, No. 1–2. – P. 69–74. – DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.012.
28. Rosenstein J.M., Krum J.M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system // *Organogenesis*. – 2010. – Vol. 6, No. 2. – P. 107–114. – DOI: 10.4161/org.6.2.11687.
29. Madurski C., Jarvis J.M., Beers S.R., Houtrow A.J., Wagner A.K., Fabio A., Wang C., Smith C.M., Doughty L., Janesko-Feldman K., Rubin P., Pollon D., Treble-Barna A., Kochanek P.M., Fink E.L., PICU-Rehabilitation Study Group. Serum Biomarkers of Regeneration and Plasticity are Associated with Functional Outcome in Pediatric Neurocritical Illness: An Exploratory Study // *Neurocritical Care*. – 2021. – Vol. 35, No. 2. – P. 457–467. – DOI: 10.1007/s12028-021-01199-z.

References:

1. Bagrowski B., Czapracka M., Kraśny J., Prendecki M., Dorszewska J., Józwiak M. Assessment of the relationship between Val66Met BDNF polymorphism and the effectiveness of gait rehabilitation in children and adolescents with cerebral palsy // *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. – 2022. – Vol. 82, No. 1. – P. 1–11. – DOI: <https://doi.org/10.55782/ane-2022-001>.
2. Hua J., Williams G., Jin H., Chen J., Xu M., Zhou Y., Gu G., Du W. Early Motor Milestones in Infancy and Later Motor Impairments: A Population-Based Data Linkage Study // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.809181>.
3. Wang K. K. W., Kobeissy F. H., Shakkour Z., Tyndall J. A. Thorough overview of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein as tandem biomarkers recently cleared by US Food and Drug Administration for the evaluation of intracranial injuries among patients with traumatic brain injury // *Acute Medicine & Surgery*. – 2021. – Vol. 8, No. 1. – Article e622. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ams2.622>.
4. Savage W. J., Everett A. D. Biomarkers in pediatrics: children as biomarker orphans // *Proteomics. Clinical Applications*. – 2010. – Vol. 4, No. 12. – P. 915–921. – DOI: <https://doi.org/10.1002/prca.201000062>.
5. Hansen J. H., Kissner L., Chitadze G., Logoteta J., Jung O., Dütschke P., Attmann T., Scheewe J., Kramer H. H. Glial Fibrillary Acid Protein and Cerebral Oxygenation in Neonates Undergoing Cardiac Surgery // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2019. – Vol. 67, Suppl. 4. – P. e11–e18. – DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401793>.
6. Chipperi L.E., Hagau A.C., Tecar C., Hutanu A., Muntean I. Brain-derived neurotrophic factor as a promising neuromarker which could predict psychomotor developmental impairment in children with unrepaired congenital heart defects // *Int. J. Dev. Neurosci*. – 2025. – Vol. 85, № 1. – P. e10400. – DOI: 10.1002/jdn.10400.
7. Catherine R.C., Bhat B.V., Adhisivam B., Bharadwaj S.K., Vinayagam V., Chinnakali P. Neuronal Biomarkers in Predicting Neurodevelopmental Outcome in Term Babies with Perinatal Asphyxia // *Indian J. Pediatr*. – 2020. – Vol. 87, № 10. – P. 787–792. – DOI: 10.1007/s12098-020-03283-2.
8. Diaz Heijtz R., Forssberg H. Translational studies exploring neuroplasticity associated with motor skill learning and the regulatory role of the dopamine system // *Dev. Med. Child Neurol*. – 2015. – Vol. 57, Suppl. 2. – P. 10–14. – DOI: 10.1111/dmcn.12692.
9. Barbosa A.G., Pratesi R., Paz G.S.C. et al. Assessment of BDNF serum levels as a diagnostic marker in children with autism spectrum disorder // *Sci. Rep*. – 2020. – Vol. 10. – Art. № 17348. – DOI: 10.1038/s41598-020-74239-x.

10. Bar-Yosef O., Greidinger D., Isklova M., Hemi R., Tirosh T., Vardi A. Neurological deficit is predicted by S100B in children after cardiac surgery // *Clin. Chim. Acta.* – 2018. – Vol. 481. – P. 56–60. – DOI: 10.1016/j.cca.2018.02.032.
11. Rico-González M., González-Devesa D., Gómez-Carmona C.D., Moreno-Villanueva A. Exercise as Modulator of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Children: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials // *Life (Basel)*. – 2025. – Vol. 15, No. 7. – P. 1147. – DOI: 10.3390/life15071147.
12. Vasileva F., Font-Lladó R., Carreras-Badosa G., López-Ros V., Ferrusola-Pastrana A., López-Bermejo A., Prats-Puig A. Increased Salivary BDNF and Improved Fundamental Motor Skills in Children Following a 3-Month Integrated Neuromuscular Training in Primary School // *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. – 2024. – Vol. 9, No. 3. – P. 154. – DOI: 10.3390/jfmk9030154.
13. Miranda M., Morici J.F., Zanoni M.B., Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain // *Front. Cell. Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – Art. № 363. – DOI: 10.3389/fncel.2019.00363.
14. Zhang P., Xu J., Cui Q., Lin G., Wang F., Ding X., You S., Sang N., Tan J., Xu W., Zhan C., Zhu Y., Zhang J. Multi-pathway neuroprotective effects of a novel salidroside derivative SHPL-49 against acute cerebral ischemic injury // *Eur. J. Pharmacol.* – 2023. – Vol. 949. – Art. № 175716. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175716.
15. Ávila-Gámiz F., Pérez-Cano A.M., Pérez-Berlanga J.M., Mullor-Vigo R.M., Zambrana-Infantes E.N., Santín L.J., Ladrón de Guevara-Miranda D. Sequential treadmill exercise and cognitive training synergistically increase adult hippocampal neurogenesis in mice // *Physiol. Behav.* – 2023. – Vol. 266. – Art. № 114184. – DOI: 10.1016/j.physbeh.2023.114184.
16. Tan L.L., Alfonso J., Monyer H., Kuner R. Neurogenesis in the adult brain functionally contributes to the maintenance of chronic neuropathic pain // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 18549. – DOI: 10.1038/s41598-021-97093-x.
17. Jang K., Garraway S.M. TrkB Agonist (7,8-DHF)-Induced Responses in Dorsal Root Ganglia Neurons Are Decreased after Spinal Cord Injury: Implication for Peripheral Pain Mechanisms // *eNeuro*. – 2025. – Vol. 12, No. 1. – Art. № ENEURO.0219-24.2024. – DOI: 10.1523/ENEURO.0219-24.2024.
18. Ward N.L., Hagg T. BDNF is needed for postnatal maturation of basal forebrain and neostriatum cholinergic neurons in vivo // *Exp. Neurol.* – 2000. – Vol. 162, No. 2. – P. 297–310. – DOI: 10.1006/exnr.1999.7346.
19. Xiong L.L., Chen J., Du R.L., et al. Brain-derived neurotrophic factor and its related enzymes and receptors play important roles after hypoxic-ischemic brain damage // *Neural Regen. Res.* – 2021. – Vol. 16, No. 8. – P. 1453–1459. – DOI: 10.4103/1673-5374.303033.
20. Agnello L., Gambino C.M., Ciaccio A.M., Masucci A., Vassallo R., Tamburello M., Scazzone C., Lo Sasso B., Ciaccio M. Molecular Biomarkers of Neurodegenerative Disorders: A Practical Guide to Their Appropriate Use and Interpretation in Clinical Practice // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, No. 8. – P. 4323. – DOI: 10.3390/ijms25084323.
21. Giachelli C.M., Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization // *Matrix Biology*. – 2000. – Vol. 19, No. 7. – P. 615–622. – DOI: 10.1016/S0945-053X(00)00108-6.
22. Hirata A., Masuda S., Tamura T., Kai K., Ojima K., Fukase A., Motoyoshi K., Kamakura K., Miyagoe-Suzuki Y., Takeda S. Expression profiling of cytokines and related genes in regenerating skeletal muscle after cardiotoxin injection: a role for osteopontin // *The American Journal of Pathology*. – 2003. – Vol. 163, No. 1. – P. 203–215. – DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63644-9.
23. Boulanger L.M. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity // *Neuron*. – 2009. – Vol. 64, No. 1. – P. 93–109. – DOI: 10.1016/j.neuron.2009.09.001.

24. Van Wagoner N.J., Benveniste E.N. Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes // *Journal of Neuroimmunology*. – 1999. – Vol. 100, No. 1–2. – P. 124–139. – DOI: 10.1016/s0165-5728(99)00187-3.
25. Mélik-Parsadaniantz S., Rostène W. Chemokines and neuromodulation // *Journal of Neuroimmunology*. – 2008. – Vol. 198, No. 1–2. – P. 62–68. – DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.022.
26. Xu N., Li X., Zhong Y. Inflammatory cytokines: potential biomarkers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders // *Mediators of Inflammation*. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID: 531518. – DOI: 10.1155/2015/531518.
27. Biber K., Vinet J., Boddeke H.W. Neuron-microglia signaling: chemokines as versatile messengers // *Journal of Neuroimmunology*. – 2008. – Vol. 198, No. 1–2. – P. 69–74. – DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.012.
28. Rosenstein J.M., Krum J.M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system // *Organogenesis*. – 2010. – Vol. 6, No. 2. – P. 107–114. – DOI: 10.4161/org.6.2.11687.
29. Madurski C., Jarvis J.M., Beers S.R., Houtrow A.J., Wagner A.K., Fabio A., Wang C., Smith C.M., Doughty L., Janesko-Feldman K., Rubin P., Pollon D., Treble-Barna A., Kochanek P.M., Fink E.L., PICU-Rehabilitation Study Group. Serum Biomarkers of Regeneration and Plasticity are Associated with Functional Outcome in Pediatric Neurocritical Illness: An Exploratory Study // *Neurocritical Care*. – 2021. – Vol. 35, No. 2. – P. 457–467. – DOI: 10.1007/s12028-021-01199-z.