

УДК 616.8:616.89:615.272.07]-092-07

Поступила 30.05.2014

О. А. ЛЕВАДА¹, Н. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО²**МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР BDNF: НЕЙРОБИОЛОГИЯ, МАРКЁРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ В НЕЙРОПСИХИАТРИИ**¹ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Минздрава Украины»,²КУ «Центральная больница Коммунарского района» <oleg_levada@ukr.net>

Проанализированы публикации, посвящённые нейробиологии и маркёрному значению мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в нейروпсихиатрии. Показано, что BDNF является важным членом семейства нейротрофинов, широко представленным в различных структурах центральной нервной системы. В пренатальном периоде BDNF участвует во всех этапах формирования нейрональных сетей, а в постнатальном периоде его главная роль состоит в поддержании нормальной архитектоники мозга, участии в процессах нейрогенеза и реализации нейропротективных функций. Посредством вышеуказанных механизмов, а также путём участия в функционировании основных медиаторных систем мозга BDNF играет важную роль в процессах обучения и памяти, в организации пищевого и двигательного поведения. Мозговая экспрессия BDNF снижается с возрастом, а также при дегенеративных и сосудистых дементирующих процессах, аффективных, тревожных и поведенческих расстройствах. Снижение уровня BDNF в сыворотке крови отражает уменьшение его церебральной экспрессии и может служить нейробиологическим маркёром указанной патологии, а повышение вследствие проводимой терапии – маркёром эффективности лечения.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор, нейробиология, маркёрное значение, нейропсихиатрия.

Нейротрофины – семейство растворимых полипептидов с молекулярной массой от 27 до 43 кДа, которые регулируют жизнеспособность, развитие и функционирование нейронов в структурах центральной и периферической нервной системы [32, 52, 83]. К ним относятся фактор роста нервов (NGF), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), нейротропин 3 (NT3), нейротропин 4/5 (NT4/5) [12, 32, 52, 78, 83].

В основу данного обзора положен анализ современных публикаций, посвящённых нейробиологии и маркёрному значению мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в нейропсихиатрии.

Нейробиология BDNF В центральной нервной системе (ЦНС) обнаружены как зрелые формы BDNF, так и его предшественник – pro BDNF [32, 83]. Pro BDNF с молекулярной массой 32 кДа и аминокислотной последовательностью в 249 аминокислотных остатков синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме. При последующей транспортировке в аппарат Гольджи он гидролизует матриксными металлопротеиназами (плазмин, фурин) до зрелой молекулы. В последующем BDNF хранится в секреторных везикулах пресинаптических терминалиях аксонов и постсинаптических дендритов, откуда под влиянием Ca^{2+} высвобождается как биологически активная молекула [29, 52]. В некоторых исследованиях указывается на то, что зрелая форма BDNF может образовываться путём экстрацеллюлярного расщепления pro BDNF [13, 65] с помощью плазима [50, 70].

Зрелая молекула BDNF у млекопитающих имеет молекулярную массу 27 кДа и состоит из 119 аминокислотных остатков. BDNF экспрессируется в астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, шванновских клетках, фибробластах, мегакариоцитах, тромбоцитах и, возможно, в клетках гладкой мускулатуры [32, 83].

Наиболее широко BDNF представлен в структурах ЦНС. Его мРНК идентифицирована в гиппокампе, амигдале, таламусе, мозжечке и пирамидных клетках неокортекса [84]. У человека экспрессия BDNF зависит от возраста. Пик его синтеза приходится на молодые годы [58] и совпадает с периодом максимального функционального развития лобной коры [92].

Секреция BDNF находится под контролем генетических, а также внешних факторов [9]. Синтез молекулы BDNF кодирует ген BDNF, расположенный на 11-й хромосоме [37, 57]. Известно, что в опытах на мышах с полностью удалённым геном BDNF (BDNF $-/-$) наблюдались грубые пороки развития нервной системы, что приводило к гибели животных в течение первых недель после рождения [18, 36]. А у гетерозиготных мышей с 50 % содержанием гена BDNF (BDNF $-/+$) наблюдалось недоразвитие переднего мозга, отклонения в двигательном и пищевом поведении, трудности в обучении, высокая агрессивность [1, 45].

Рецепторы BDNF, как и других нейротрофинов, являются гликопротеинами, встроенными в плазматическую мембрану на поверхности нейронов-мишеней. Известны два основных типа рецепторов к BDNF: первые – низкоаффинные рецепторы (LNGFR или p-75 NTR), вторые – высокоаффинные тирозинкиназные (Trk-B) [12, 32, 52, 78, 83].

Низкоаффинный рецептор LNGFR (p-75 NTR) экспрессируется как в нейронах, так и в ненейрональных клетках. Функция p75 NTR до конца не установлена и является Trk-регуляторной или апоптоидной. Известно, что p-75 NTR может усиливать передачу сигналов по определённым путям. Биологическое значение активизации данных путей изучено недостаточно. P-75 NTR могут участвовать в миграции шванновских клеток в очаг повреждения, а также модулировать активность TrkB на клетках, экспрессирующих одновременно оба вида рецепторов. Все нейротрофины связываются с относительно низкой аффинностью с рецептором p-75 NTR [96, 98].

В настоящее время имеются сообщения о взаимодействии pro BDNF как биологически активной молекулы с p-75 NTR рецептором. Результатом данного взаимодействия, вероятно, является индукция апоптоза нейронов [10, 53, 88, 93].

Известны три типа высокоаффинных тирозинкиназных рецепторов: Trk-A, Trk-B и Trk-C. Считают, что основные нейропротективные эффекты BDNF реализуются при взаимодействии с рецептором Trk-B, широко распространённым в структурах ЦНС, включая пирамидные клетки гиппокампа, мотонейроны спинного мозга, почти все клетки развивающегося мозга [10]. Вне ЦНС рецептор Trk-B обнаружен на тимоцитах, что может указывать на роль BDNF в лимфопоэзе [71].

Большинство работ посвящено изучению гиппокампальных Trk-B рецепторов. Известно, что в глутаматергических пресинаптических терминалях нейронов гиппокампа Trk-B рецепторы располагаются преимущественно внутриклеточно, тог-

да как в постсинаптических глутаматергических терминалях – внеклеточно на шипиках дендритов [10].

Функции BDNF в нервной системе довольно обширны. В интранатальном периоде BDNF участвует во всех этапах «организации» нейрональной сети, в том числе в модулировании роста и ветвления дендритов, изменении «плотности» шипиков, трофике мембранных рецепторов, высвобождении нейротрансмиттеров, образовании и функционировании синапсов, контролируя таким образом выживание, дифференцировку и синаптогенез нейронов [32]. В постнатальном периоде главная функция BDNF связана с поддержанием нормальной архитектоники мозга, а также с участием в процессах нейрогенеза при различных повреждениях тканей мозга [91].

Хотя подавляющее большинство нейронов млекопитающих образуется пренатально, структуры мозга взрослого человека сохраняют способность к росту новых нейронов из нервных стволовых клеток в ответ на повреждение. Этот процесс известен как нейрогенез. Нейротрофины помогают стимулировать и контролировать нейрогенез. BDNF является одним из самых активных нейротрофинов, участвующих в нейрогенезе [5, 72].

Гистофизиологическими исследованиями было установлено, что новообразующиеся нейроны могут быть вовлечены в функционирование гиппокампа. В первую очередь данные процессы ассоциируются с участием гиппокампа в организации памяти, обучения и эмоционального поведения. Была показана связь между скоростью нейрогенеза и эмоциональным статусом [81]. Доказано, что BDNF поддерживает уровень долговременной потенциации в нейронах гиппокампа как функции синаптической пластичности, обеспечивающей организацию мнестических процессов и обучения. У мышей со сниженным синтезом BDNF эти процессы нарушены, что непосредственно отражается в ухудшении поведенческих тестов на запоминание и обучение [10, 32, 47, 52, 83].

Возможно, BDNF участвует в пищевом и двигательном поведении. У гетерозиготных (BDNF +/-) мышей, экспрессирующих только одну копию гена BDNF, отмечены отклонения в пищевом поведении и двигательной активности. Большинство животных становятся тучными, несмотря на повышенную двигательную активность [42].

Имеются данные о нейропротективных эффектах нейротрофинов на животных моделях сосудистых заболеваний головного мозга. Было показано, что внутривенный BDNF может уменьшить размер зоны ишемии в экспериментальной модели инсульта у крыс, а также улучшить функциональное восстановление после инсульта [20, 98].

Ряд исследований посвящён взаимосвязям BDNF с нейромедиаторными системами мозга. Наиболее изучено его влияние на глутаматергическую передачу. BDNF потенцирует вызванное деполяризацией Ca^{2+} -зависимое выделение глутамата из пресинаптических терминалей гиппокампа [7, 27, 38, 74, 80]. В частности, установлено, что треть всех пресинаптических глутаматергических терминалей в гиппокампе содержит Trk-B рецепторы к BDNF [10].

BDNF усиливает открытие NMDA рецепторов и повышает экспрессию AMPA рецепторов постсинаптической мембраны, результатом чего являются её деполяризация и облегчение долговременной потенциации (long-term potentiation, LTP) [38]. LTP является одной из форм синаптической пластичности, представляющей клеточную модель процесса обучения и памяти. Она заключается в усилении синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющемся на протяжении длительного времени после воздействия на синаптический проводящий путь. BDNF играет особую роль в поздней фазе LTP длительностью не менее 8 ч после стимуляции [46]. Поздняя фаза LTP зависит от транскрипции гена и синтеза BDNF [46]. Блокада Trk B на пре- и постсинаптической мембране приводит к нарушению поздней фазы LTP [24].

Кроме того, BDNF участвует в ветвлении аксонов и росте дендритов глутаматергических нейронов [26, 62], а также способствует увеличению плотности

глутаматергических синапсов в неокортикальных и гиппокампальных структурах [59].

BDNF контролирует рост и выживание серотонинергических нейронов в физиологических условиях. На генетической модели дефицита нейротрофина BDNF (+/–) выявлена связанная с возрастом гибель серотонинсодержащих аксонов [54]. Опыты на «старых» крысах показали, что, действуя через TrkB, BDNF способствует регенеративным процессам прорастания серотонинергических волокон в условиях нейродегенерации [61]. Однако в других исследованиях данный факт не был подтверждён [91].

BDNF контролирует развитие и выживание холинергических нейронов переднего мозга, а также может предотвращать их гибель при глутаматной интоксикации. Так, у мышей с генетическим дефицитом нейротрофина BDNF (–/–) отмечается ослабление холинергической иннервации и уменьшение количества холинергических нейронов в срединной перегородке мозга. Эти данные можно использовать при трактовке возрастных изменений, связанных с ослаблением синтеза и функции BDNF и соответственно прогрессированием нейродегенеративных заболеваний [19, 91].

BDNF модулирует активность норадренергической системы мозга: его нейтрализация с помощью специфических антител приводит к редукции норадренергических аксонов во фронтальной коре «старых» крыс при нормальном процессе старения [60].

Экспериментальное торможение экспрессии BDNF, как и блокада активации TrK-B рецепторов, приводит в дальнейшем к потере дофаминергических нейронов чёрной субстанции [90].

Кроме структур нервной системы, большое количество BDNF также содержится в тромбоцитах [23]. Эпителиоциты, макрофаги, лейкоциты и миоциты могут синтезировать и выделять BDNF [11, 25, 67]. BDNF также идентифицирован в сетчатке глаза, почках, предстательной и слюнных железах [32, 58, 83]. Возможность двустороннего транзита BDNF через гематоэнцефалический барьер до сих пор является предметом исследований [69, 76].

BDNF содержится в крови, однако в меньшей концентрации, чем в мозге [77]. Уровень BDNF в плазме и сыворотке крови неодинаков. В плазме его обнаруживают в количестве порядка пг/мл, тогда как в сыворотке крови – порядка нг/мл. Разница обусловлена высвобождением BDNF при дегрануляции тромбоцитов и свертывании крови, так как основным источником молекул BDNF в сыворотке крови служат тромбоциты, которые связывают, депонируют и высвобождают BDNF в ответ на внешние стимулы [23].

В настоящее время имеются исследования, подтвердившие связь между концентрацией BDNF в плазме крови и головном мозге у крыс, что является доказательством проникновения нейротрофинов в кровь через гематоэнцефалический барьер [41]. Таким образом, концентрация BDNF в крови может отражать динамику его содержания в мозге, а значит иметь маркёрное значения для различной церебральной патологии.

Значение BDNF как маркёрной молекулы

Мозговой уровень BDNF при различных нейropsychических расстройствах. Снижение экспрессии BDNF в мозге человека наблюдается в пожилом и старческом возрасте

[84]. Кроме того, согласно недавно проведённым постмортальным исследованиям, низкий церебральный уровень BDNF является независимым предиктором смертности женщин старше 85 лет [48].

Имеются доказательства нарушения экспрессии BDNF в мозге у больных с нейродегенеративными заболеваниями [4]. Так, снижение BDNF мРНК и синтеза данного протеина отмечено при посмертных исследованиях в гиппокампе, фронтальной и париетальной коре у больных болезнью Альцгеймера (БА) и в чёрной субстанции при болезни Паркинсона (БП) [31, 66, 73]. Снижение синтеза BDNF также отмечено при деменции с тельцами Леви (ДТЛ), фронтотемпоральной деменции (ФТД) [21, 35] и хореи Гентингтона (ХГ) [94].

Уменьшение экспрессии BDNF ассоциируется с характерными патоморфологическими признаками нейродегенеративных заболеваний: избирательный дефицит этого нейротрофина отмечен в нейронах, содержащих фибриллярные клубочки тау-протеина при БА [66], а также имеющих накопление патологического альфа-синуклеина при ранней форме БП [44]. По мнению некоторых авторов, нарушение процесса превращения про BDNF в биологически активную форму BDNF приводит к нарушению выработки белка гентингина и является звеном патогенеза ХГ [94, 97].

Уменьшение церебрального уровня BDNF доказано при аффективной патологии: депрессии [6, 16] и биполярном расстройстве [28]. Значительное снижение мРНК BDNF, а также Trk B отмечено в префронтальной коре и гиппокампе головного мозга у лиц, совершивших суицид [16].

Сывороточный уровень BDNF при различных нейropsychических расстройствах. Доказано, что возрастные изменения в мозге сопровождаются снижением сывороточного содержания BDNF. Так, в исследовании с помощью магнитно-резонансной томограммы (МРТ) у 142 индивидуумов пожилого возраста без деменции была установлена корреляция между снижением объёма гиппокампа и отрицательной динамикой концентрации BDNF в сыворотке крови [17].

В длительном проспективном клиническом исследовании [48] установлена связь между содержанием BDNF в сыворотке крови и прогнозом долгожительства. В выборке 1914 пациентов до 85 лет при наблюдении в течение 50–58 мес констатировано, что низкий исходно и прогрессивно снижающийся уровень нейротрофина является маркёрным признаком старения мозга. Он также сопровождается уменьшением показателей когнитивных тестов, увеличением частоты ожирения и сахарного диабета и ассоциируется с повышенным риском возрастзависимых заболеваний и смертности в старших возрастных группах.

Закономерное снижение уровня BDNF наблюдалось в сыворотке крови при ряде церебральных нейродегенеративных заболеваний: БА, БП, ДТЛ, ФТД [22, 39, 49, 82] и сосудистой деменции [89]. При этом степень снижения концентрации данного нейротрофина при БА коррелировала с тяжестью когнитивного дефицита по MMSE [49]. Однако ряд исследователей указывают на возможность повышения сывороточной концентрации BDNF на ранних и тяжёлых стадиях БА [2, 49, 68] и при БП [89]. Вероятно, повышение уровня BDNF сыворотки в данном случае может быть связано с модифицирующим влиянием применяемых для лечения препаратов: ингибиторов ацетилхолинэстеразы, антипаркинсонических средств, антидепрессантов [89].

При определении уровня BDNF в сыворотке крови у больных шизофренией в ряде исследований выявлено снижение его показателя по сравнению со здоровыми того же возраста [8, 34]. Вместе с тем приём нейролептиков данными больными не способствовал ожидаемому повышению уровня BDNF в крови [8, 95].

Мета-анализ большого контингента больных показал, что уровень BDNF в крови пациентов с депрессией заметно ниже, чем у здоровых. Имела место также отрицательная корреляция сывороточной концентрации BDNF и тяжести депрессивного расстройства при отсутствии возрастных и гендерных отличий [30, 85, 86].

Кроме того, выявлено достоверное увеличение уровня BDNF в крови пациентов с депрессией на фоне приёма антидепрессантов [3, 33, 64, 75] и его последующее снижение при рецидиве депрессии [30].

В ряде исследований у больных с биполярным расстройством сывороточный уровень BDNF был ниже, чем у пациентов контрольной группы. При этом не наблюдалось существенной разницы в концентрации BDNF в депрессивную или маниакальную фазы [15, 55]. Отмечено достоверное повышение уровня BDNF сыворотки при лечении депрессивного эпизода биполярного расстройства антидепрессантами [51]. Имеются единичные сообщения, согласно которым низкий уровень BDNF в сыворотке крови больных с биполярным расстройством наблюдается и в период эутимии [14]. Данный факт требует дальнейшего изучения, в том числе и с точки зрения возможного прогностического значения снижения

содержания BDNF сыворотки в отношении последующих обострений биполярного расстройства.

Снижение уровня BDNF в крови также выявлено в некоторых исследованиях у больных с психическими расстройствами: нервной анорексией [63, 79], булимией [40, 79], обсессивно-компульсивным [56] и паническим расстройством [87]. При этом повышение уровня BDNF у них ассоциировалось с положительным ответом на проводимую когнитивно-поведенческую терапию и было более значимым, чем у пациентов с низким ответом [43].

Таким образом, анализ данных современной литературы, посвящённой нейробиологии и маркёрному значению BDNF, позволил сделать некоторые существенные выводы. 1. BDNF является важным представителем семейства нейротрофинов, имеющим место в различных структурах ЦНС, в первую очередь в гиппокампе, неокортексе, подкорковых образованиях и мозжечке, а также в ненейрональных тканях. 2. В пренатальном периоде BDNF участвует во всех этапах формирования нейрональных сетей, а в постнатальном периоде его главная роль состоит в поддержании нормальной архитектоники мозга, участии в процессах нейрогенеза и реализации нейропротективных функций. 3. Посредством вышеуказанных механизмов, а также путём участия в функционировании основных медиаторных систем мозга BDNF играет важную роль в процессах обучения и памяти, в организации пищевого и двигательного поведения. 4. Мозговая экспрессия BDNF снижается с возрастом, а также при дегенеративных и сосудистых дементирующих процессах, аффективных, тревожных и поведенческих расстройствах. 5. Снижение уровня BDNF в сыворотке крови отражает уменьшение его церебральной экспрессии и может служить нейробиологическим маркёром указанной патологии, а повышение вследствие проводимой терапии (антидементными препаратами, антидепрессантами, антипаркинсоническими средствами) – маркёром эффективности лечения.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Altar C. A., Whitehead R. E., Chen R. et al. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain // *Biol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 54, N 7. – P. 703–709.
2. Angelucci F., Oliviero A., Pilato F. et al. Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis // *Neuroreport*. – 2004. – Vol. 15, N 4. – P. 717–720.
3. Aydemir C., Yalcin E. S., Aksaray S. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women // *Prog. europychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30, N 7. – P. 1256–1260.
4. Balaratnasingam S., Janca A. Brain derived neurotrophic factor: a novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders // *Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 134, N 1 – P. 116–124.
5. Benraiss A., Chmielnicki E., Lerner K. et al. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21, N 17. – P. 6718–6731.
6. Brunoni A. R., Lopes M., Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 11, N 8. – P. 1169–1180.
7. Canas N., Pereira I. T., Ribeiro J. A. et al. Brain-derived neurotrophic factor facilitates glutamate and inhibits GABA release from hippocampal synaptosomes through different mechanisms // *Brain Res.* – 2004. – Vol. 1016, N 1. – P. 72–78.
8. Carlino D., Leone E., Di Cola F. et al. Low serum truncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in schizophrenia // *J. Psychiatr. Res.* – 2011. – Vol. 45, N 2. – P. 273–279.
9. Carstren E., Võikar V., Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 7, N 1. – P. 18–21.
10. Carvalho A. L., Caldeira M. V., Santos S. D. et al. Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153, N 1. – P. 310–324.
11. Cattaneo A., Bocchio-Chiavetto L., Zanardini R. et al. Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 13, N 1. – P. 103–108.

12. Chao M. V., Rajagopal R., Lee F. S. Neurotrophin signaling in health and disease // Clin. Sci. (Lond). – 2006. – Vol. 110, N 2. – P. 167–173.
13. Chen Z. Y., Patel P. D., Sant G. et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons // J. Neurosci. – 2004. – Vol. 24, N 18. – P. 4401–4411.
14. Cunha A. B., Frey B. N., Andreazza A. C. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes // Neurosci. Lett. – 2006. – Vol. 398, N 3. – P. 215–219.
15. De Oliveira G. S., Ceresér K. M., Fernandes B. S. et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients // J. Psychiatr. Res. – 2009. – Vol. 43, N 14. – P. 1171–1174.
16. Dwevedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2009. – Vol. 5. – P. 433–449.
17. Erikson K. I., Prakash R. S., Voss M. W. et al. BDNF is associated with age-related decline in hippocampal volume // J. Neurosci. – 2010. – Vol. 30, N 15. – P. 5368–5375.
18. Ernfors P., Lee K. F., Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits // Nature. – 1994. – Vol. 368, N 6467. – P. 147–150.
19. Fahnstock M., Garzon D., Holsinger R. M. et al. Neurotrophic factors and Alzheimer's disease: are we focusing on the wrong molecule? // J. Neural. Transm. Suppl. – 2002. – Vol. 62. – P. 241–252.
20. Ferrer I., Krupinski J., Goutan E. et al. BDNF reduces cortical cell death by ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat // Acta Neuropathol. – 2005. – Vol. 101, N 3. – P. 229–238.
21. Ferrer I., Marín C., Rey M. J. et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with frontotemporal dementia // Neurosci. Lett. – 2000. – Vol. 279, N 1. – P. 33–36.
22. Forlenza O. V., Diniz B. S., Teixeira A. L. et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66-Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment // World J. Biol. Psychiatry. – 2010. – Vol. 11, N 6. – P. 774–780.
23. Fujimura H., Altar C. A., Chen R. et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol. 87, N 4. – P. 728–734.
24. Gartner A., Polnau D. G., Staiger V. et al. Hippocampal long-term potentiation is supported by presynaptic and postsynaptic tyrosine receptor kinase B mediated phospholipase Cgamma signaling // J. Neurosci. – 2006. – Vol. 26, N 13. – P. 3496–3504.
25. Gielen M., Khademi S., Olsson T. et al. Increased brain-derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing-remitting multiple sclerosis patients // Scand. J. Immunol. – 2003. – Vol. 57, N 5. – P. 493–497.
26. Gomes R. A., Hampton C., El-Sabeawy F. et al. The dynamic distribution of TrkB receptors before, during, and after synapse formation between cortical neurons // J. Neurosci. – 2006. – Vol. 26, N 44. – P. 11487–11500.
27. Gooney M., Lynch M. A. Long-term potentiation in the dentate gyrus of the rat hippocampus is accompanied by brain-derived neurotrophic factor-induced activation of TrkB // J. Neurochem. – 2001. – Vol. 77, N 5. – P. 1198–1207.
28. Grande I., Fries G. R., Kunz M. et al. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder // Psychiatry Investig. – 2010. – Vol. 7, N 4. – P. 243–250.
29. Greenberg M. E., Xu B., Lu B. et al. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function // J. Neurosci. – 2009. – Vol. 29, N 41. – P. 12764–12767.
30. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder // Brain Res. Rev. – 2009. – Vol. 61, N 2. – P. 105–123.
31. Hock C., Heese K., Hulette C. et al. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of BDNF and increased levels of NGF in hippocampus and cortical areas // Arch. Neurol. – 2000. – Vol. 57, N 6. – P. 846–851.
32. Huang E. J., Reichardt L. F. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function // Ann. Rev. Neurosci. – 2001. – Vol. 24. – P. 677–736.
33. Huang T. L., Lee C. T., Liu Y. L. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants // J. Psychiatric. Res. – 2008. – Vol. 42, N 7. – P. 521–525.
34. Ikeda Y., Yahata N., Ito I. et al. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia // Schizophr. Res. – 2008. – Vol. 101, N 1–3. – P. 58–66.

35. *Imamura K., Hishikawa N., Ono K.* et al. Cytokine production of activated microglia and decrease in neurotrophic factors of neurons in the hippocampus of Lewy body disease brains // *Acta Neuropathol.* – 2005. – Vol. 109, N 2. – P. 141–150.
36. *Jones K. R., Fariñas I., Backus C.* et al. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development // *Cell.* – 1994. – Vol. 76, N 6. – P. 989–999.
37. *Jones K. R., Reichardt L. F.* Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1990. – Vol. 87, N 20. – P. 8060–8064.
38. *Jovanovic J. N., Czernik A. J., Fienberg A. A.* et al. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release // *Nat. Neurosci.* – 2000. – Vol. 3, N 4. – P. 323–329.
39. *Jung G. L., Shin B. S., You Y. S.* et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly Korean with dementia // *Psychiatry Investig.* – 2009. – Vol. 6, N 4. – P. 299–305.
40. *Kaplan A. S., Levitan R. D., Yilmaz Z.* et al. A DRD4/BDNF gene-gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa // *Int. J. Eat Disord.* – 2000. – Vol. 41, N 1. – P. 22–28.
41. *Karege F., Schwald M., Cisse M.* Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain platelets // *Neurosci. Lett.* – 2002. – Vol. 328, N 3. – P. 261–264.
42. *Kernie S. G., Liebl D. J., Parada L. F.* BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice // *EMBO J.* – 2000. – Vol. 19, N 6. – P. 1290–1300.
43. *Kobayashi K., Shimizu E., Hashimoto K.* et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: As a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 29, N 5. – P. 658–663.
44. *Kohno R., Sawada H., Kawamoto Y.* et al. BDNF is induced by wild-type α -synuclein but not by the two mutants, A30P or A53T, in glioma cell line // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 318, N 1. – P. 113–118.
45. *Kolbeck R., Bartke I., Eberle W.* et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in the nervous system of wild-type and neurotrophin gene mutant mice // *J. Neurochem.* – 1999. – Vol. 72, N 5. – P. 1930–1938.
46. *Korte M., Kang H., Bonhoeffer T.* et al. A role for BDNF in the late-phase of hippocampal long-term potentiation // *Neuropharmacol.* – 1998. – Vol. 37, N 4–5. – P. 553–559.
47. *Korte M., Staiger V., Griesbeck O.* et al. The involvement of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal long-term potentiation revealed by gene targeting experiments // *J. Physiol. Paris.* – 1996. – Vol. 90, N 3–4. – P. 157–164.
48. *Krabbe K. S., Mortensen E. L., Aylund K.* et al. BDNF predicts mortality risk in older women // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2009. – Vol. 57, N 8. – P. 1447–1452.
49. *Laske C., Stransky E., Leyhe T.* et al. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls // *J. Psychiatr. Res.* – 2007. – Vol. 41, N 5. – P. 387–394.
50. *Lee R., Kermani P., Teng K. K.* et al. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins // *Science.* – 2001. – Vol. 294, N 5548. – P. 1945–1948.
51. *Lin P. Y.* State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: A meta-analytic study // *Neurosci. Lett.* – 2009. – Vol. 466, N 3. – P. 139–143.
52. *Lu B., Pang P. T., Woo N. H.* The Yin and Yang of neurotrophin action // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 6, N 8. – P. 603–614.
53. *Lu Y., Christian K., Lu B.* BDNF: A key regulator for protein synthesis dependent LTP and long term memory // *Neurobiol. Learn. Mem.* – 2008. – Vol. 89, N 3. – P. 312–323.
54. *Luellen B. A., Bianco L. E., Schneider L. M.* et al. Reduced BDNF is associated with a loss of serotonergic innervation in the hippocampus of aging mice // *Genes Brain Behav.* – 2007. – Vol. 6, N 5. – P. 482–490.
55. *Machado-Vieira R., Dietrich M. O., Leke R.* et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode // *Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 61, N 2. – P. 142–144.
56. *Maina G., Rosso G., Zanardini R.* et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: A case-control study // *J. Affect Disord.* – 2009. – Vol. 122, N 1–2. – P. 174–178.
57. *Maisonpierre P. C., Le Beau M. M., Espinosa R.* et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations // *Genomics.* – 1991. – Vol. 10, N 3. – P. 558–568.
58. *Mandel A. L., Ozdener H., Utermohlen V.* Identification of pro-and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva // *Arch. Oral Biol.* – 2009. – Vol. 54, N 7. – P. 689–695.

59. Martinez A., Alcantara S., Borrell V. et al. TrkB and TrkC signaling are required for maturation and synaptogenesis of hippocampal connections // J. Neurosci. – 1998. – Vol. 18, N 18. – P. 7336–7350.
60. Matsunaga W., Shirokawa T., Isobe K. BDNF is necessary for maintenance of noradrenergic innervation in the aged rat brain // Neurobiol. Aging. – 2004. – Vol. 25, N 3. – P. 341–348.
61. Mattson M. P., Maudsley S., Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders // Trends Neurosci. – 2004. – Vol. 27, N 10. – P. 589–584.
62. McAllister A. K., Katz L. C., Lo D. C. Neurotrophins and synaptic plasticity // Ann. Rev. Neurosci. – 1999. – Vol. 22. – P. 295–318.
63. Mercader J. M., Fernández-Aranda F., Gratacòs M. et al. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients // Neuropsychobiology. – 2007. – Vol. 56, N 4. – P. 185–190.
64. Monteleone P., Serritella C., Martiadis V. et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders // Bipolar. Disord. – 2008. – Vol. 10, N 1. – P. 95–100.
65. Mowla S. J., Farhadi H. F., Pareek S. et al. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, N 16. – P. 12660–12666.
66. Murer M. G., Yan Q., Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease // Prog. Neurobiol. – 2001. – Vol. 63, N 1. – P. 71–124.
67. Nakahashi T., Fujimura H., Altar C. A. et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor // FEBS Lett. – 2000. – Vol. 470, N 2. – P. 113–117.
68. O'Bryant S. E., Hobson V. L., Hall J. R. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels are specifically associated with memory performance among Alzheimer's disease cases // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2011. – Vol. 31, N 1. – P. 31–36.
69. Pan W., Banks W. A., Fasold M. B. et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier // Neuropharmacology. – 1998. – Vol. 37, N 12. – P. 1553–1561.
70. Pang P. T., Teng H. K., Zaitsev E. et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity // Science. – 2004. – Vol. 306, N 5695. – P. 487–491.
71. Patapoutian A., Reichardt L. F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action // Curr. Opin. Neurobiol. – 2001. – Vol. 11, N 3. – P. 272–280.
72. Pencea V., Bingaman K. D., Wiegand S. J. et al. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus // J. Neurosci. – 2001. – Vol. 21, N 17. – P. 6706–6717.
73. Peng S., Wu J., Mufson E. J. et al. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease // J. Neurochem. – 2005. – Vol. 93, N 6. – P. 1412–1421.
74. Pereira D. B., Rebola N., Rodrigues R. J. et al. TrkB receptors modulation of glutamate release is limited to a subset of nerve terminals in the adult rat hippocampus // J. Neurosci. Res. – 2006. – Vol. 83, N 5. – P. 832–844.
75. Piccinni A., Marazziti D., Catena M. et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments // J. Affect. Disord. – 2008. – Vol. 105, N 1–3. – P. 279–283.
76. Poduslo J. F., Curran G. L. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF // Brain Res. Mol. Brain Res. – 1996. – Vol. 36, N 2. – P. 280–286.
77. Radka S. F., Holst P. A., Fritsche M. et al. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay // Brain Res. – 1996. – Vol. 709, N 1. – P. 122–130.
78. Reichardt L. F. Neurotrophin-regulated signaling pathways // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2006. – Vol. 361, N 1473. – P. 1545–1564.
79. Saito S., Watanabe K., Hashimoto E. et al. Low serum BDNF and food intake regulation: A possible new explanation of the pathophysiology of eating disorders // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 33, N 2. – P. 312–316.
80. Sala R., Viegi A., Rossi F. M. et al. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor increase neurotransmitter release in the rat visual cortex // Eur. J. Neurosci. – 1998. – Vol. 10, N 6. – P. 2185–2191.

81. Sahay A., Hen R. Hippocampal neurogenesis and depression // Novartis Found. Symp. – 2008. – Vol. 289. – P. 152–160.
82. Scalzo P., Kümmer A., Bretas T. L. et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease // J. Neurol. – 2010. – Vol. 257, N 4. – P. 540–545.
83. Schinder A. F., Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity // Trends. Neurosci. – 2000. – Vol. 23, N 12. – P. 639–645.
84. Schindowski K., Belarbi K., Buee L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport // Genes Brain Behav. – 2008. – Vol. 7, N 1. – P. 43–56.
85. Sen S., Duman R., Sanacora G. Serum BDNF, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications // Biol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 64, N 6. – P. 527–532.
86. Shimizu E., Hashimoto K., Watanabe H. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from control // Neurosci. Lett. – 2003. – Vol. 351, N 2. – P. 111–114.
87. Ströhle A., Stoy M., Graetz B. et al. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder // Psychoneuroendocrinology. – 2010. – Vol. 35, N 3. – P. 364–368.
88. Teng H. K., Teng K. K., Lee R. et al. Pro BDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75^{NTR} and sortilin // J. Neurosci. – 2005. – Vol. 25, N 22. – P. 5455–5463.
89. Ventriglia M., Zanardini R., Bonomini C. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases // Biomed. Res. Int. – 2013: 901082. doi: 10.1155/2013/901082.
90. Von Bohlen und Halbach O., Minichiello L., Unsicker K. Haploinsufficiency for Trk-B and Trk-C receptors induces cell loss and accumulation of alpha-synuclein in the substantia nigra // FASEB J. – 2005. – Vol. 19, N 12. – P. 1740–1742.
91. Von Bohlen und Halbach O., Unsicker K. Morphological alterations in the amygdale and hippocampus of mice during aging // Eur. J. Neurosci. – 2002. – Vol. 16, N 12. – P. 2434–2440.
92. Waterhouse E. G., Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity // Mol. Cell. Neurosci. – 2009. – Vol. 42, N 2. – P. 81–89.
93. Woo N. H., Teng H. K., Siao C. J. et al. Activation of p75^{NTR} by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression // Nat. Neurosci. – 2005. – Vol. 8, N 8. – P. 1069–1077.
94. Xie Y., Hayden M. R., Xu B. BDNF overexpression in the forebrain rescues Huntington's disease phenotypes in YAC128 mice // J. Neurosci. – 2010. – Vol. 30, N 44. – P. 14708–14718.
95. Xiu M. H., Hui L., Dang Y. F. et al. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 33, N 8. – P. 1508–1512.
96. Zaccaro M., Ivanisevic L., Perez P. et al. p75 co-receptors regulate ligand-dependent and ligand-independent Trk receptor activation, in part by altering Trk docking subdomains // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, N 33. – P. 31023–31029.
97. Zajac M. S., Pang T. Y., Wong N. et al. Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington's disease mice // Hippocampus. – 2010. – Vol. 20, N 5. – P. 621–636.
98. Zhang Y., Partridge W. M. Neuroprotection in transient focal brain ischemia after delayed intravenous administration of brain-derived neurotrophic factor conjugated to a blood-brain barrier drug targeting system // Stroke. – 2001. – Vol. 32, N 6. – P. 1378–1384.

МОЗКОВИЙ НЕЙРОТРОФІЧНИЙ ФАКТОР BDNF: НЕЙРОБІОЛОГІЯ, МАРКЕРНЕ ЗНАЧЕННЯ В НЕЙРОПСИХІАТРІЇ

О. А. Левада, Н. В. Чердніченко (Запоріжжя)

Проаналізовано публікації, присвячені нейробіології та маркерному значенню мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) в нейропсихіатрії. Показано, що BDNF є важливим представником сімейства нейротрофінів, широко представленим у різних структурах ЦНС. У пренатальному періоді BDNF бере участь у всіх етапах формування нейрональних сіток, а в постнатальному періоді його головна роль полягає у підтримці нормальної архітекτονіки мозку, участі в процесах нейрогенезу та реалізації нейропротективних функцій. При допомозі вищезазначених механізмів, а також шляхом участі у функціонуванні основних медіаторних систем мозку BDNF відіграє важливу роль у процесах навчання та пам'яті, в організації харчової та рухової поведінки. Мозкова експресія BDNF знижується з віком, а також при дегенеративних та судинних дементуючих процесах, афективних, тривожних і поведінкових розладах. Знижен-

ня рівня BDNF у сироватці крові відображає зменшення його церебральної експресії та може бути нейробіологічним маркером вказаної патології, а підвищення сироваткової концентрації внаслідок терапії – маркером її ефективності.

Ключові слова: мозковий нейротрофічний фактор, нейробіологія, маркерне значення, нейропсихіатрія.

BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF): NEUROBIOLOGY AND MARKER VALUE IN NEUROPSYCHIATRY

O. A. Levada¹, N. V. Cherednichenko² (Zaporozhye, Ukraine)

¹Public institution “Medical Academy of Postgraduate Education, Health Ministry of Ukraine”,

²Central Hospital of Kommunarsky District, Zaporozhye

In this review current publications about neurobiology and marker value of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in neuropsychiatry are analyzed. It is shown that BDNF is an important member of the family of neurotrophins which widely represented in various structures of the CNS. In prenatal period BDNF is involved in all stages of neuronal networks formation, and in the postnatal period its main role is maintaining the normal brain architectonics, involvement in the processes of neurogenesis and realization of neuroprotective functions. BDNF plays an important role in learning and memory organization, food and motor behavior. BDNF brain expression decreases with age, as well as in degenerative and vascular dementias, affective, anxiety, and behavioral disorders. The reducing of BDNF serum level reflects the decreasing of its cerebral expression and could be used as a neurobiological marker of these pathological processes but the rising of its concentration could indicate the therapy effectiveness.

Key words: brain-derived neurotrophic factor, neurobiology, marker value, neuropsychiatry.