

УДК 159.923:612.821.015



Мозговой нейротрофический фактор как мишень для поиска препаратов, проявляющих антиаддиктивные эффекты

М.С. Халиманов, Е.М. Григоревских, К.А. Завадич, С.И. Сологов, Д.А. Тращенко, К.А. Татжикова, Е.В. Поликарпов, С.С. Сологова, Д.А. Кудлай, Е.А. Смолярчук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет),
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: sologova_s_s@staff.sechenov.ru

Получена 03.01.2025

После рецензирования 28.02.2025

Принята к печати 06.03.2025

В данной статье рассматриваются вопросы влияния мозгового нейротрофического фактора (BDNF) на развитие алкоголизма. Рассматриваются возможные пути использования этой молекулы или родственных с ней соединений (миметиков) в качестве мишеней для антиаддиктивного действия.

Цель. Провести анализ литературных источников с целью выявления потенциальных возможностей применения сигнальных путей BDNF в сфере разработки новых лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Для поиска информационных материалов использовали реферативные базы данных: PubMed, EMBASE, ResearchGate, eLibrary.ru. Ключевые запросы для поиска включали в себя следующие слова и словосочетания: «BDNF», «BDNF TrkB», «BDNF LNGFR», «терапия алкоголизма», «антиаддиктивные препараты», «сигнальные пути», «алкоголизм», «этанол», «отравление». Глубина поиска — 40 лет (1985–2025 гг.). Общее число источников, которые вошли в обзор — 116.

Результаты. В данном исследовании проведён анализ молекулярных механизмов действия BDNF, включая его биосинтез, структурные формы (BDNF и про-BDNF), а также функции и особенности рецепторов TrkB и LNGFR. Эти рецепторы играют ключевую роль в регуляции нейрональной пластичности, выживаемости нейронов и апоптотических процессов. Выполненный обзор научной литературы позволил установить, что по состоянию на 2025 год идентифицировано не менее 9 химических соединений с потенциальной антиаддиктивной активностью, которые воздействуют на рецепторы и сигнальные каскады, связанные с BDNF. На основании полученных данных сформулирована гипотеза о перспективах использования BDNF и его сигнальных путей в качестве потенциальных мишеней для разработки новых фармакологических агентов, направленных на лечение алкогольной зависимости. Установленные факты могут существенно расширить терапевтические возможности в борьбе с алкоголизмом и ассоциированными нейротоксическими состояниями.

Заключение. Было проанализировано и выявлено, что на 2025 год существует не менее 9 веществ с потенциальной антиаддиктивной активностью, связанной с миметическим действием на рецепторы и сигнальные пути молекулы BDNF.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор; BDNF; антиаддиктивные лекарственные средства; синдром зависимости; TrkB рецепторы; LNGFR рецептор

Список сокращений: BDNF — нейротрофический фактор мозга; LNGFR (p75NTR, NGF) — рецептор фактора роста нервов; TrkB — рецептор семейства тропомиозин-киназ B; NTRK2 — нейротрофический рецептор тирозинкиназы 2; PCs (1/2/3) — пропротеиновая конвертаза (1/2/3); MMPs — матриксные металлопротеиназы; SHC — домен, гомологичный второму домену белка Src; MAPK / ERK — митоген-активируемая протеинкиназа / киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; PI3K / AKT — фосфоинозитид-3-киназа / серин-треониновая киназа; DAG / PKC — диацилглицерин / протеинкиназа C; IP3 — инозитол-трифосфат-3-киназа; PLC γ — фосфолипаза C (гамма); SP — сигнальный пептид; LRRNT — N-концевые повторы, богатые лейцином; LRRR — богатые лейцином повторы; LRRCT — C-концевые повторы, богатые лейцином; IGC2-1 и IGC2-2 — иммуноглобулиноподобные домены; CREB — белок, связывающий цАМФ-чувствительные элементы; TTRIP — укороченный белок, взаимодействующий с TrkB; TACE / ADAM17 — фактор некроза опухоли-конвертирующий фермент; CRD — домен распознавания углеводов; NT — нейротрофин; NRAGE — гомолог гена, кодирующего антиген меланомы, взаимодействующий с нейротрофиновым рецептором; NRIF — фактор, взаимодействующий с рецептором нейротрофина; aPC — активированный протеин C; NFkB — ядерный фактор каппа-легкой цепи-усилитель активированных B-клеток; TRAF — фактор, ассоциированный с рецептором TNF; RIPK2 — рецептор серин / треонин-протеинкиназы 2; RhoA — член семейства гомологов Ras A; FAP-1 — Fas-ассоциированная фосфатаза-1; GAMK — γ -аминомасляная кислота; ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство; АДГ — антидиуретический гормон.

Для цитирования: М.С. Халиманов, Е.М. Григоревских, К.А. Завадич, С.И. Сологов, Д.А. Тращенко, К.А. Татжикова, Е.В. Поликарпов, С.С. Сологова, Д.А. Кудлай, Е.А. Смолярчук. Мозговой нейротрофический фактор как мишень для поиска препаратов, проявляющих антиаддиктивные эффекты. *Фармация и фармакология*. 2025;13(1):4-19. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-4-19

© М.С. Халиманов, Е.М. Григоревских, К.А. Завадич, С.И. Сологов, Д.А. Тращенко, К.А. Татжикова, Е.В. Поликарпов, С.С. Сологова, Д.А. Кудлай, Е.А. Смолярчук, 2025

For citation: M.S. Khalimanov, E.M. Grigorevskikh, K.A. Zavadich, Sologov S.I., D.A. Trachenkova, K.A. Tatzhikova, E.V. Polikarpov, S.S. Sologova, D.A. Kudlay, E.A. Smolyarchuk. Brain-derived neurotrophic factor as a target for the search of anti-addiction drugs. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(1):4-19. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-4-19

Brain-derived neurotrophic factor as a target for the search of anti-addiction drugs

M.S. Khalimanov, E.M. Grigorevskikh, K.A. Zavadich, S.I. Sologov, D.A. Traschenkova, K.A. Tatzhikova, E.V. Polikarpov, S.S. Sologova, D.A. Kudlay, E.A. Smolyarchuk

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
2, Trubetskaya Str., Bldg 8, Moscow, Russia, 119991

E-mail: sologova_s_s@staff.sechenov.ru

Received 03 Jan 2025

After peer review 28 Feb 2025

Accepted 06 March 2025

The relationship between the influence of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on the development of alcoholism and possible ways of using this molecule or related compounds (mimetics) as targets of anti-addictive action are discussed in the article.

The aim of the work was to carry out a literature review to identify potential applications of the BDNF signaling pathways to assess the feasibility of developing new drugs.

Materials and Methods. The following abstract databases were used to search for the information materials: PubMed, EMBASE, ResearchGate, eLibrary.ru. The key queries for the search included the following ones: 'BDNF', 'BDNF TrkB', 'BDNF LNGFR', 'alcoholism therapy', 'anti-addiction drugs', 'signaling pathways', 'alcoholism', 'ethanol', 'poisoning'. The depth of the search was 40 years (1985–2025). The total number of the sources included in the review is 116.

Results. This study analyzed the molecular mechanisms of the action of BDNF, including its biosynthesis, structural forms (BDNF and pro-BDNF), and functions and features of TrkB and LNGFR receptors. These receptors play a key role in the regulation of the neuronal plasticity, a neuronal survival and apoptotic processes. The performed review of the scientific literature made it possible to establish that at least 9 chemical compounds with a potential anti-addictive activity that affect the receptors and signaling cascades associated with BDNF, have been identified as of 2025. Based on the data obtained, a hypothesis about the prospective use of BDNF and its signaling pathways as potential targets for developing new pharmacological agents aimed at the treatment of alcohol dependence, have been formulated. The established facts can significantly expand the therapeutic opportunities in the fight against the alcoholic dependence and associated neurotoxic conditions.

Conclusion. At least 9 compounds with a potential anti-addictive activity associated with a mimetic effect on the receptors and signaling pathways of the BDNF molecule have been analyzed and found to exist as of 2025.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor; BDNF; anti-addiction drugs; addiction syndrome; TrkB receptors; LNGFR receptor

Abbreviations: BDNF — brain-derived neurotrophic factor; LNGFR (p75NTR, NGF) — low-affinity nerve growth factor receptor; TrkB — tropomyosin-related kinase receptor B; NTRK2 — neurotrophic receptor tyrosine kinase 2; PCs (1/2/3) — proprotein convertase (1/2/3); MMPs — matrix metalloproteinases; SHC — Src homology 2 domain-containing-transforming protein 2; MAPK / ERK — mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase; PI3K / AKT — phosphoinositide 3-kinases / serine-threonine-protein kinase; DAG / PKC — diacylglycerol / protein kinase C; IP3 — inositol-trisphosphate 3-kinase; PLC γ — phospholipase C (gamma); SP — signal peptide; LRRNT — leucine-rich N-terminal repeats; LRR — leucine-rich repeats; LRRCT — leucine-rich C-terminal repeats; IGC2-1 and IGC2-2 — immunoglobulin-like domains; CREB — cAMP response element-binding protein; TTIP — truncated TrkB-interacting protein; TACE/ADAM17 — tumor necrosis factor- α converting enzyme; CRD — carbohydrate recognition domain; NT — neurotrophin; NRAGE — neurotrophin-receptor-interacting melanoma antigen-encoding gene homolog; NRIF — neurotrophin receptor interacting factor; aPC — activated Protein C; NF κ B — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; TRAF — TNF receptor-associated factor; RIPK2 — receptor-interacting serine / threonine-protein kinase 2; RhoA — Ras Homolog Family Member A; FAP-1 — Fas-Associated Phosphatase-1; GABA — γ -aminobutyric acid; PTSD — posttraumatic stress disorder; ADH — antidiuretic hormone.

ВВЕДЕНИЕ

По данным глобального доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2019 год¹ в мире отмечается тенденция на снижение общего потребления алкоголя на душу населения на 4,5% с 2010 до 2019 года. При этом самые высокие показатели потребления наблюдались в Европейском регионе ВОЗ (9,2 литра в год).

¹ WHO. Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/377960/9789240096745-eng.pdf?sequence=1>

Проблема терапии хронического алкоголизма крайне важна в современном мире. На фоне алкоголизма часто случаются обострения заболеваний, связанных с токсическим действием этанола на сердце, печень, почки, лёгкие, кровеносную и нервную системы. Наиболее подвержена токсическому действию этанола нервная система [1].

На мозг этанол и его метаболиты оказывают токсическое действие сразу по нескольким основным путям: дисрегуляция ГАМК-эргической системы

мозга [1–3]; нарушение кальциевой сигнализации [4]; общетоксическое действие ацетальдегида — основного метаболита этанола [5]; нарушение работы глутаматэргической системы мозга [6]; образование нейротоксичных конъюгатов с моноаминовыми нейромедиаторами [7–9].

Последний токсический путь изучен мало, однако по некоторым данным эти конъюгаты способствуют образованию активных форм кислорода и окислительному стрессу [10]. Кроме того, этанол нарушает работу нейротропных факторов (в частности BDNF). Ввиду того, что данный белок необходим не только для пролиферации нервных клеток и регенерации нервной ткани, но также и для защиты нейронов от неблагоприятного воздействия и поддержания их жизнеспособности в нормальных условиях [11]. Данная сигнальная система и её изменения при алкоголизме представляет большой интерес для создания новых нейропротективных терапевтических стратегий и разработки препаратов, которые могут быть полезны не только при алкоголизме, но и при других токсических поражениях нервной системы, затрагивающих нейротрофиную сигнализацию.

ЦЕЛЬ. Провести анализ опубликованных работ, которые посвящены функциям мозгового нейротрофического фактора и его связи с течением алкоголизма. Поиск потенциальных новых мишеней для антиаддиктивного действия, связанных с TrkB рецепторами, на которые влияет BDNF.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и систематизация материалов для данного литературного обзора осуществлялись в следующих реферативных российских и иностранных базах данных: PubMed, Google Академия, EMBASE, научно-информационная сеть ResearchGate и научно-электронная библиотека (elibrary.ru). Основными ключевыми словами были: «BDNF», «BDNF TrkB», «BDNF LNGFR», «терапия алкоголизма», «антиаддиктивные препараты», «сигнальные пути», «алкоголизм», «этанол», «отравление». Глубина поиска составила 40 лет, так как именно с 1985 года впервые в публикациях описывают мозговую нейротрофический фактор как отдельную белковую молекулу (публикации в большинстве реферативных баз данных с 1985 по 2025 гг.) Проведение поиска публикаций, анализа источников и корреляции с заданными требованиями цели заняло около 8 месяцев (с января по август 2024).

По основным ключевым словам «BDNF» и его рецепторам было найдено 29 899 публикаций. В процессе были исключены статьи по причине несовпадения нозологии (после конкретизации запроса на «алкоголизм» большинство исследований были по различным видам депрессии ($n=2700$),

влияние на болевой ответ организма ($n=1900$)), преобладания описания физиологических эффектов нейротрофического фактора ($n=5900$), а также статьи закрытого доступа. Итоговое число работ, содержащих исследования новых веществ, потенциально влияющих через BDNF на снижение употребления алкоголя, включённых в настоящий литературный обзор, составило 31. Остальные 85 источников использовали для обсуждения действия BDNF на его специфические рецепторы и связи с алкогольной зависимостью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура и функции эндогенной молекулы BDNF и реализация ее эффектов

BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга) — это гормон белковой природы, открытый в 1982 году [12].

Он участвует, главным образом, в процессе развития нервной системы и процессе синаптогенеза. На молекулярном уровне его функции заключаются в блокировании запуска процесса апоптоза по JAK2-зависимому пути. Ген BDNF расположен на малом плече 11 хромосомы (11p14.1). Выработка данного белка происходит в несколько этапов [13–15].

Начальным продуктом гена является пре-проBDNF, от которого с помощью протеаз отщепляется сигнальный пептид. Продуктом данной реакции является про-BDNF, который в дальнейшем также подвергается гидролизу с N-конца, распадаясь на конечный продукт — собственно BDNF и про-BDNF-пептид [12, 16–19]. Исследования показали, что каждый из продуктов гена BDNF имеет свои собственные функции, роль в регуляции активности нейронов и их жизнедеятельности. Например, про-BDNF-пептид обнаружен в пресинаптических терминалях и предполагается, что он может высвобождаться с помощью механизмов, схожих с механизмами высвобождения классических низкомолекулярных нейромедиаторов [14, 20] и может связываться с рецепторами как нейротрофинов [15, 21–24], так и низкомолекулярных нейромедиаторов [16, 25, 26]. Что касается разницы между функциями и биосинтезом BDNF и про-BDNF, то здесь исследования показали наличие связи между активностью нейрона и соотношением указанных форм — в активных нейронах, генерирующих более частые потенциалы действия, протеолиз про-BDNF протекает быстрее [17, 27–29] за счёт повышенной активности внутриклеточных конвертаз PC1, PC5, PACE4, PC7. Также описаны внеклеточные конвертазы, ответственные за превращение про-BDNF в BDNF — MMP3, MMP7, MMP9. Обнаружено, что такая многофакторная регуляция соотношения про-BDNF / BDNF необходима для синаптической пластичности в гиппокампе и формирования

долговременной потенциации [18] и развития нервно-мышечных соединений [19, 30–32].

Основными мишенями молекулярного действия BDNF являются рецепторы TrkB (Рис. 1) и LNGFR (Рис. 2).

TrkB (tropomyosin-related kinase receptor B, рецептор семейства тропомиозин-киназ B) — рецептор мозговых факторов со способностью к аутофосфорилированию. Он кодируется геном NTRK2, расположенным на длинном плече 9 хромосомы (9q21.33). Обнаружено 5 различных мРНК, являющихся продуктами этого гена (в базе NCBI — NM_006180.3; NM_001007097.1; NM_001018064.1; NM_001018065.1; NM_001018066.1 — варианты A, B, C, D, E, соответственно [32]).

Транскрипты A и C при трансляции дают полную версию белка (т.н. ТК+ изоформа), все остальные — укороченную (ТК-). Эти формы различаются как по доменному составу, так и по своим функциям [33, 34].

Механизм действия BDNF на TrkB

Для активации механизма действия BDNF на TrkB необходима димеризация рецептора. После связывания с BDNF запускаются следующие механизмы: опосредованные адаптерным белком SHC — активация Erk / MAPK и PI3K / Akt сигнальных путей, запускающих работу транскрипционного фактора CREB; опосредованные PLC γ — повышение уровня DAG и последующая активация PKC, повышение уровня IP3 влекущее за собой так же повышение уровня ионов кальция и, как и в случае других сигнальных путей, активацию CREB.

Внеклеточная часть как у ТК+, так и у ТК- изоформы (Рис. 3) является BDNF-связывающей и состоит из следующих доменов: SP, LRRNT, LRR, LRRCT, IGC2-1 и IGC2-2. У ТК+ присутствуют также особые внутриклеточные части: домен связывания SHC1, TyrKc — тирозиновый протеинкиназный домен, участвующий в процессе фосфорилирования, и домен связывания PLC γ . У ТК- форм на внутриклеточной части расположены домены связывания с TTIP (truncated TrkB-interacting protein) и Rho GDI1 (объединены в отдельный (ТК-)специфичный экзон). У обеих изоформ участок между LRRCT и иммуноглобулин-подобными доменами отвечает за непосредственное взаимодействие с BDNF.

В научной литературе также описаны и другие изоформы TrkB, возникающие вследствие альтернативного сплайсинга и генных перестроек, однако их функции и клиническое значение изучены мало [35, 36].

TrkB для связывания с BDNF должен перейти в димеризованное состояние. В настоящее время описаны и выяснены функции для ТК+ / ТК+ и ТК- / ТК-гомодимеров [37], функции ТК+ / ТК-гетеродимеров пока не ясны в полной мере, однако

их наличие уже подтверждено, как и возможность для ТК+ и ТК- образовывать гетеродимеры с другими рецепторами (трансактивация) — например, с рецептором ангиотензина AGTR2 [38], TrkC [39] и TrkA [40] (см. Рис. 3).

Гомодимер ТК+ участвует главным образом в процессах синаптической пластичности (за это отвечает внутриклеточный PLC-связывающий домен), дифференцировке (Ras-зависимый путь) и выживании клетки (Akt-зависимый путь). В некоторых публикациях упоминалась возможность того, что оба гомодимера являются взаиморегулируемыми на уровне внутриклеточных процессов [41].

Функции гомодимера ТК- изучены меньше, однако предполагается его влияние на процессы регуляции проникновения ионов кальция в клетку. Кроме того, исследования предполагают роль этого рецептора в явлении эксайтотоксичности — смерти или тяжёлого повреждения нейронов от нарушения гомеостаза кальция [42]. Также обнаружено влияние этой формы рецептора на синапто- и морфогенез нервных клеток [43] — у ТК- дефицитных мышей были обнаружены аномалии развития гиппокампа и амигдалы в поведенческом фенотипе, что отразилось в виде повышенной возбудимости и тревожности.

Для гена этого рецептора описано несколько клинически значимых мутаций, например, ряд однонуклеотидных полиморфизмов (rs1867283, rs10868235, rs1147198, rs11140800, rs1187286, rs2289656, rs1624327, rs1443445, rs3780645, и rs2378672), ассоциированных с височной эпилепсией [44] и депрессивными расстройствами [45]. Также обнаружена связь полиморфизма rs2289656 с суицидальным поведением [46], мутантные варианты рецептора TrkB обнаружены при генотипировании опухолей лёгкого [47], молочной железы и кишечника [48].

LNGFR

Данный рецептор фактора роста нервов имеет свои особые функции, которые заключаются в ограничении роста и миграции нервных клеток [49] путём взаимодействия с сигнальными белками NRAGE [50], SC-1 [51], NADE [52] и NRIF [53] (см. Рис. 2).

Внеклеточная часть как у ТК+, так и у ТК- изоформы является BDNF-связывающей и состоит из следующих доменов: SP, LRRNT, LRR, LRRCT, IGC2-1 и IGC2-2. У ТК+ присутствуют также особые внутриклеточные части: домен связывания SHC1, TyrKc и домен связывания PLC γ . У ТК-формы на внутриклеточной части расположены домены связывания с TTIP и Rho GDI1 (объединены в отдельный (ТК-)специфичный экзон). У обеих изоформ участок между LRRCT и иммуноглобулин-подобными доменами отвечает за собственно взаимодействие с BDNF.

Он состоит из внеклеточной части, в которой присутствует 4 домена, обогащённых цистеином (CRD), и сайт связывания протеазы TACE / ADAM17, и внутриклеточной части, в которой присутствует сайт связывания γ -секретазы, и домены смерти и Chopper (связываются с белками ответственными за запуск апоптоза (NADE и NRIF) [54, 55].

Однако при димеризации с TrkA [56], обусловленной активацией рецептора эфрина-В и последующим фосфорилированием адаптерных белков Kidins220 / ARMS [57], который, наоборот, стимулирует миграцию клеток-прогениторов на этапе развития нервной системы [58]. Также p75NTR способен димеризоваться с TrkB. Этот процесс также происходит с помощью Kidins220 и ведёт к образованию димерного рецептора с повышенной чувствительностью к BDNF [59]. Также возможно образование комплекса сортилин / TrkB / p75NTR, который обладает повышенной чувствительностью к про-BDNF [60].

Ген данного рецептора расположен на большом плече 17 хромосомы (17q21.33) и для него описано несколько мутаций. На животных моделях с нефункциональным p75 было обнаружено нарушение формирования аксонов, выраженное в их избыточном росте и уменьшении ветвления [61]. Интересно, что такой эффект был наиболее выражен во вкусовой коре у мышей — у подопытных животных наблюдалась потеря вкусовых сосочков. В исследованиях на мышах также была установлена роль мутаций p75NTR в развитии глухоты [62]. Также были описаны мутации сортилина, из-за которых он не мог димеризоваться с p75NTR, в результате чего была повышена основная, про-апоптотическая, функция последнего — клинически это выражено в наличии эссенциального тремора [63].

Алкоголизм и BDNF

Рассмотрим связь влияния BDNF на развитие алкогольной зависимости.

Исследование, проведённое D. Silva-Peña и соавт. [64], показало прямую связь между потреблением алкоголя, когнитивным дефицитом и сниженным уровнем BDNF. В данном эксперименте у подопытных животных в течение нескольких недель моделировалась зависимость от алкоголя — периоды бесконтрольного доступа к алкоголю перемежались отъёмом и возвращением поилок с алкоголем, т.е. в том числе моделировалась и абстинентная компонента зависимости. Кроме того, в рамках своей публикации авторы также провели анализ сыворотки крови, сбор статистической информации от пациентов, страдающих алкоголизмом. С помощью ИФА были измерены уровни BDNF, NT-3, IGF-1 и IGF-2 в сыворотке мышей и людей и затем

рассчитана их корреляция с уровнем когнитивного и мнестического дефицита (измерены с помощью FAB и MFE тестов). У контрольной группы пациентов BDNF находился на уровне 0,75–0,83 нг/мл, у пациентов с алкоголизмом (без выраженного когнитивного или мнестического дефицита) — 0,45–0,55 нг/мл, у пациентов с алкоголизмом, отягощённым хотя бы одной из форм когнитивного или мнестического дефицита, — 0,3–0,4 нг/мл. У людей разница в уровнях NT-3 и IGF-2 присутствовала, но была менее выраженной. У мышей же разница между уровнями BDNF и NT-3 в крови контрольной и опытной групп была гораздо более выраженной — 650–700 мг/мл у контрольной и 250–300 мг/мл у опытной по BDNF; 0,22–0,27 нг/мл у контрольной и 0,05–0,07 нг/мл у опытной по NT-3. Кроме того, у мышей были измерены относительные уровни мРНК BDNF, NT-3, TrkB, TrkC и p75NTR в гиппокампе — было установлено снижение экспрессии BDNF и NT-3 у опытной группы по сравнению с контрольной. Уровни TrkB и TrkC остались практически неизменными, а уровень мРНК p75NTR вырос у опытной группы более чем в 1,5 раза, по сравнению с контролем. Все вышеперечисленные данные свидетельствуют об угнетении нейрогенеза и работы естественных нейрорегенеративных механизмов [65] при употреблении алкоголя (снижение BDNF и NT-3), и повышения количества событий апоптоза (увеличение p75NTR [66]).

В другой работе присутствуют данные по исследованию изменения относительных уровней мРНК отдельных экзонов гена BDNF. Группа исследователей изучала не только влияние этанола *per se*, но также и перспективного фитоэстрогена ресвератрола на экспрессию этого гена [67]. В результате было установлено, что больше всего (начиная с минимальной дозы 0,25 г/кг массы тела животного) снижается количество мРНК, принадлежащей к 9 экзону гена BDNF — важный с точки зрения молекулярной патологии и моделирования различных патологических состояний, так как у грызунов именно он кодирует непосредственно структуру белка [68], а остальные экзоны являются регуляторными.

Другое, весьма важное исследование, проведённое на мышах, которое достойно обсуждения выявило связь между бесконтрольным употреблением алкоголя в раннем возрасте (использовали крыс в возрасте 25 дней) и повышенной вероятностью развития депрессии [69]. В исследовании использовали метод BrdU меток для оценки пролиферации нервных клеток, в результате чего было количественно измерено угнетение пролиферации нейронов в зубчатой извилине у мышей по сравнению с контролем. У

мышей, употреблявших алкоголь, она была снижена на 30–50%.

Большой интерес также представляет изучение динамики нейротропных факторов в связи с синдромом отмены при алкоголизме. Установлено, что во время алкогольной абстиненции снижается уровень GDNF (нейротрофический фактор глиальной клеточной линии) в крови [70], а уровень BDNF находился в обратной зависимости. Возможно, это связано с гиперактивностью компенсаторных механизмов на ранних этапах абстинентного синдрома, когда уровень BDNF повышается слишком резко [71]. Данные о том, что повышенный BDNF является побочным продуктом активации компенсационных механизмов, также подтверждаются тем, что одновременно повышается уровень IL-10, противовоспалительного цитокина [72]. Также, интересно, что вышеупомянутое повышение уровня BDNF наблюдается и при зависимостях, вызванных другими фармакологическими агентами, например, морфином [73], кокаином [74] и никотином [75].

Было установлено, что уровень BDNF отличается и по различным областям мозга, как в норме, так и при патологии. Авторы выделяют: а) клеточно-зависимый и б) зависящий от активности типа экспрессии BDNF [76]. В первом случае речь идёт о конституитивной экспрессии, обусловленной типом и дифференциацией клеток *per se*, в то время как в другом случае следует понимать любые другие факторы, влияющие на экспрессию данного белка, — обучение, физическую активность, патологические состояния и приём различных химических веществ. Кроме того, если мы говорим о локализации этого белка, то тут тоже можно условно выделить уровни анатомических и клеточных структур. На клеточном — BDNF, как правило, находится в большом количестве в глутаматэргических нейронах, ближе к синаптической терминали [77]. Если рассматривать анатомические структуры ЦНС, то исследования на крысах показали, что наибольшее количество BDNF (по уровню мРНК и иммуногистохимическому окрашиванию) находится в гиппокампе [78] (обнаруживается как в теле нейрона, так и в аксонах с дендритами, с пиком интенсивность в СА4 регионе), также большие количества находятся в коре, с пиком интенсивности в VI слое и областях прилегающих к мозолистому телу. Интересно, что I слой (молекулярный) коры имел наименьшую интенсивность иммуногистохимического окрашивания и уровня мРНК. Если рассматривать по отделам, то в коре наибольшая относительная интенсивность наблюдалась в височных и теменных отделах. В амигдале уровень BDNF чрезвычайно низок, за исключением центрального ядра, где он

обнаруживается, главным образом, в отростках нейронов.

При патологических состояниях уровень BDNF также может меняться. Например, при большом депрессивном расстройстве, установлено, что его относительное количество в дендритах может возрастать в 7 раз, по сравнению с телом нейрона [79]. Предполагается, что это связано с длиной некодирующего фрагмента, являющегося субстратом ДНК / РНК-связывающего белка транслина. Также показано, что при увеличении количества про-BDNF уменьшается длина дендритных шипиков в гиппокампе [80]. При расстройствах депрессивного спектра также наблюдается снижение относительного количества BDNF в периренальном и эндоринальном отделах коры. Предполагается, что это связано с нарушением долговременной потенциации [81].

Исследования также показали влияние алкоголя на экспрессию генов в различных отделах мозга. Например, исследование финских учёных [82], проведённое на двух линиях мышей, избегающих потребления алкоголя (ANA) и его предпочитающих (AA), показало, что при хроническом употреблении этанола снижается экспрессия BDNF. Причём, в гиппокампе и прилежащем ядре (NA) обнаружено дозозависимое снижение мРНК, а в вентральной области покрышки (VTA), наоборот, повышение. В лобных долях обнаружен интересный эффект, заключающийся в том, что невысокие дозы алкоголя снижали экспрессию, по сравнению с интактными, в то время как большие дозы — повышали. В амигдале, напротив, было обнаружено дозозависимое повышение мРНК при повышении дозы алкоголя. Другие исследования показали повышение мРНК BDNF в rVTA при прямом введении никотина и этанола [83].

Перспективные подходы к лечению алкоголизма, направленные на коррекцию эффективности BDNF

Сложно недооценить роль BDNF в развитии алкоголизма (особенно при наличии синдрома отмены) и его тяжести. Данная сигнальная система в настоящий момент является объектом интереса для исследований и разработок фармакологических веществ с антиаддиктивными эффектами.

Ресвератрол является одним из подобных агентов, который в исследованиях показал способность восстанавливать уровень мРНК 9-го экзона гена BDNF. Хотя и эффект является частичным и одновременно данное вещество повышает уровни мРНК регуляторных экзонов 1 (в 4 раза), 3 (в 3 раза) и 4 (в 6 раз) у контрольных животных. В настоящее время исследования продолжают, так как на данный момент точные последствия такой дисрегуляции экспрессии неизвестны.

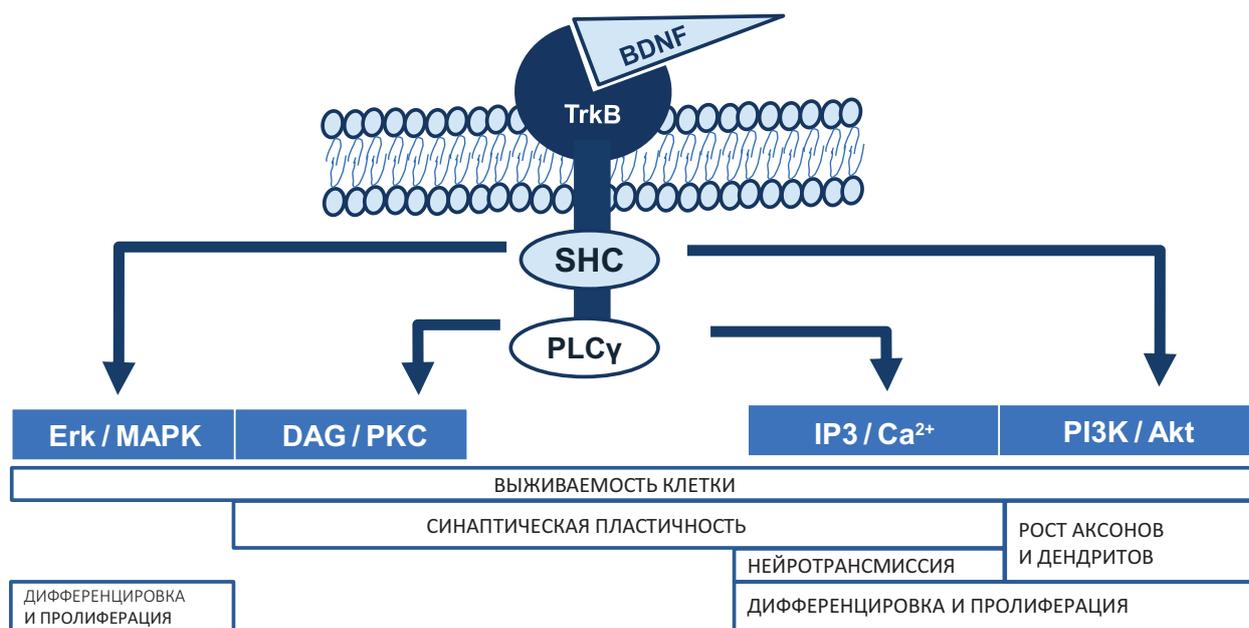


Рисунок 1 – Эффекты BDNF при стимулировании TrkB.

Примечание: SHC — домен, гомологичный второму домену белка Src; Erk / MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа / киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; DAG / PKC — диацилглицерин / протеинкиназа C; PLC γ — фосфолипаза C (гамма); IP3 — инозитол-трисфосфат-3-киназа; PI3K / Akt — фосфоинозитид-3-киназа / серин-треониновая киназа.

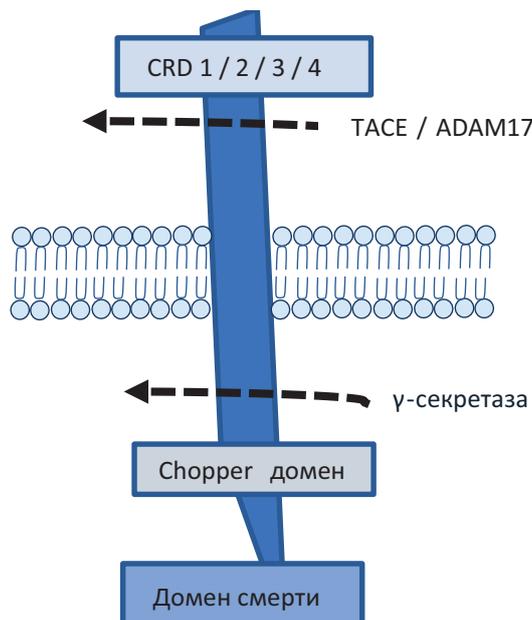


Рисунок 2 – Строение рецептора LNGFR.

Примечание: TACE / ADAM17 — фактор некроза опухоли-конвертирующий фермент; CRD — домен распознавания углеводов.

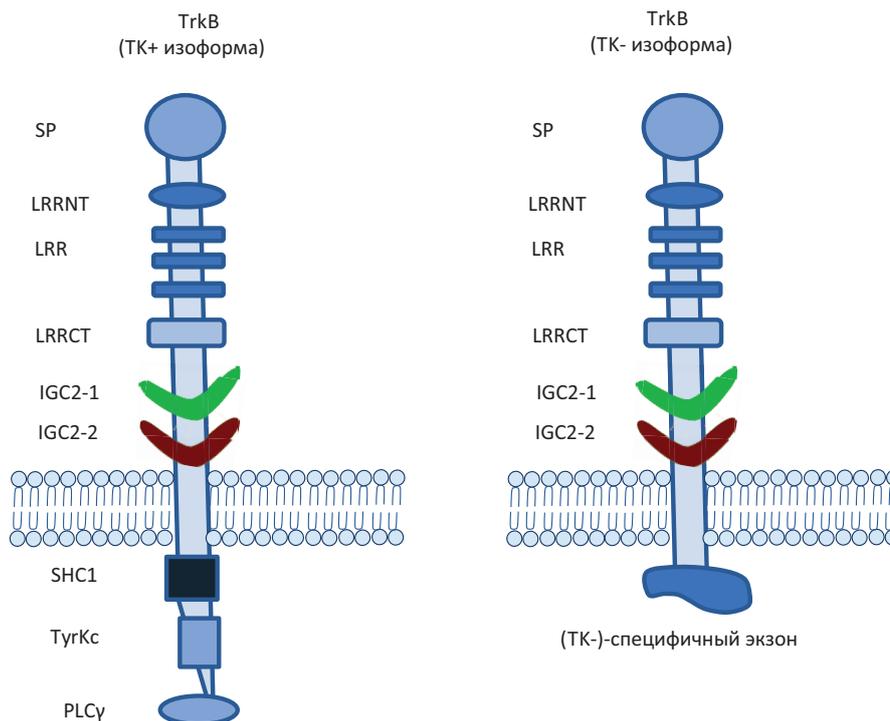


Рисунок 3 – Строение TK+ и TK- изоформ TrkB.

Примечание: SP — сигнальный пептид; PLC γ — фосфолипаза C (гамма); SHC — домен, гомологичный второму домену белка Src; LRRNT — богатые лейцином N-терминальные повторы; LRR — богатые лейцином повторы; LRRCT — богатые лейцином C-терминальные повторы; IGC2-1 и IGC2-2 — иммуноглобулин-подобные домены.

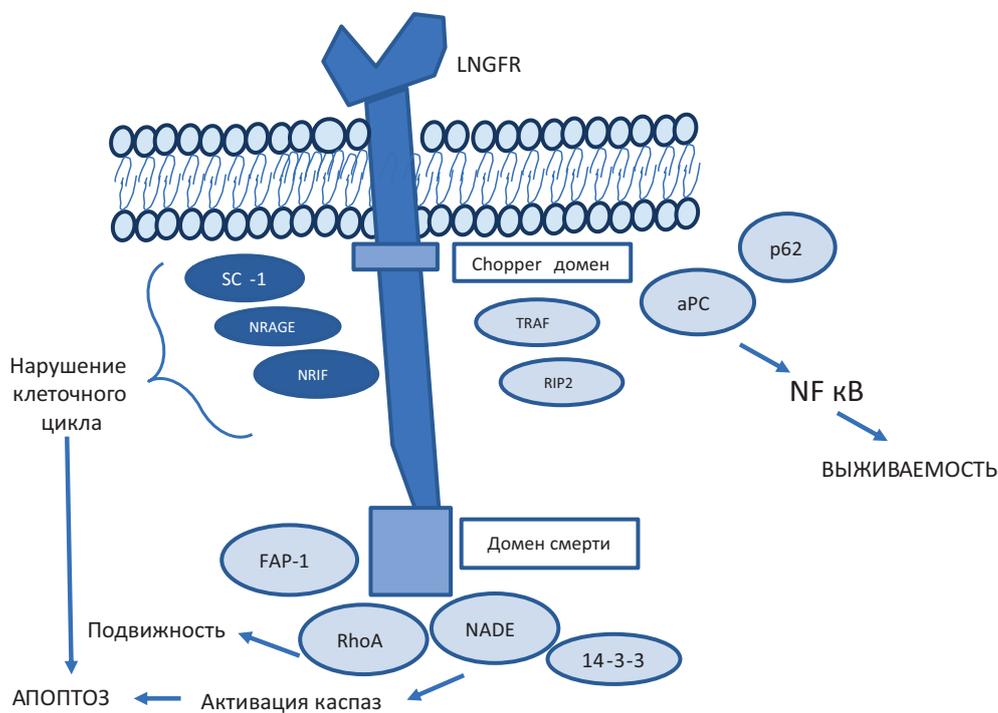


Рисунок 4 – Биохимические сигнальные пути LNGFR рецептора.

Примечание: LNGFR (NGFR) — рецептор фактора роста нервов; NT — нейротрофин; NRAGE — гомолог гена, кодирующего антиген меланомы, взаимодействующий с нейротрофиновым рецептором; NRIF — фактор, взаимодействующий с рецептором нейротрофина; aPC — активированный протеин; p62 — активный протеин C; NFκB — ядерный фактор каппа-легкой цепи-усилитель активированных В-клеток; TRAF — фактор, ассоциированный с рецептором TNF; RIPK2 — рецептор серин/треонин-протеинкиназы 2; RhoA — член семейства гомологов Ras A; FAP-1 — Fas-ассоциированная фосфатаза-1. При взаимодействии LNGFR с молекулами нейротрофинов (NGF, NT-3, BDNF, и NT-4/5), запускаются механизмы инициации апоптоза, путем активации рецептором сигнальных белков NRAGE, SC-1, NADE и NRIF. В некоторых случаях, при взаимодействии рецептора с лигандом запускаются механизмы, поддерживающие выживаемость нервных клеток посредством активации NFκB. Интеракция рецептора с сигнальным белком RhoA приводит к повышению подвижности клетки, так как одной из главных функций этого белка является регуляция функций белка актина.

Следующим перспективным агентом является 7,8-DHF (7,8-dihydroxyflavone) — TrkB агонист или «BDNF-миметик» [84], у которого обнаружили нейропротективное действие [85], как и у основной молекулы BDNF [86–88] плюс антидепрессивный эффект [89, 90]. В другом исследовании на животных [69] он также показал данный эффект, только уже и в отношении алкоголизма — у грызунов, получавших 7,8-DHF, при дальнейшем подсчёте пролиферирующих клеток зубчатой извилины (по уровню включения BrdU), уровень пролиферации оказался практически равен контрольной группе. Подобные результаты были получены и в поведенческих тестах, таких как «Уровень потребления сахарозы» и тест «Открытого поля». Опытная группа животных, получавшая и 7,8-DHF и алкогольсодержащий раствор, показывала результаты аналогичные контрольной группе мышей, которые не получали алкоголь. 7,8-DHF также показал способность возвращать к нормальным показателям уровень циркулирующего BDNF в крови и фосфорилированного TrkB (pTrkB) на мембранах клеток. В данный момент исследуется не только сам 7,8-DHF, но и близкие ему соединения, например, пролекарство R13, показавшее терапевтический эффект на моделях нейродегенеративных заболеваний [91] и другое соединение R7, являющееся самостоятельным агонистом TrkB и обладающее лучшими фармакокинетическими параметрами по сравнению с 7,8-DHF [92]. Несмотря на то, что фармакодинамика 7,8-DHF на человеке изучена не полностью, молекула всё равно считается высокоперспективным соединением [93].

Иным по строению, но схожим, по сути, BDNF-миметиком, является LM22A-4. В экспериментах *in vitro* он показал нейропротективное действие [94], а на животных моделях — снижал потребление алкоголя [95, 96].

Давно известным соединением, которое имеет сродство к тому же рецептору, что и BDNF, является антидепрессант и адьювантный анальгетик амитриптилин [97]. Те исследования, которые включали применение данного лекарственного средства при алкоголизме, были направлены на лечение именно коморбидных депрессивных расстройств, с не собственно аддиктивного эффекта алкоголя. Применение при синдроме зависимости от алкоголя ограничено из-за тяжёлых побочных эффектов и низкой переносимости у больных данным заболеванием [98].

Важным веществом, которое по своим характеристикам может быть использовано как нейропротектор у больных алкоголизмом, является синтетический стероидный препарат BNN-20 (сродство сразу к нескольким рецепторам: TrkA, TrkB и p75NTR). Есть опубликованные результаты его испытаний на различных животных моделях

нейродегенеративных заболеваний [99, 100], но не на модели именно алкогольной зависимости, хотя, исходя из его механизма действия, данное вещество потенциально могло бы быть перспективным кандидатом для дальнейших испытаний.

Перспективным в свете лечения алкогольной зависимости и снижения нейротоксических эффектов алкоголя может стать деоксигедунин (deoxygedunin). Его нейропротекторное действие доказано в отношении нейронов чёрной субстанции при моделировании поражения избирательным токсином MPTP [101] и механическом повреждении нервных волокон [102].

В настоящее время одними из наиболее распространённых средств лечения алкоголизма является приём дисульфирама — устаревшего лекарственного препарата, блокатора антидиуретического гормона (АДГ). При его приёме метаболизм этилового спирта останавливается на стадии образования токсичного ацетальдегида — у пациента это выражается в гиперемии, тахикардии, рвоте и беспокойстве [103].

Поэтому алкоголизм, как социально значимое заболевание, должен изучаться как можно глубже. Необходимо уделять внимание не только поведенческим отклонениям [104], вызванным его употреблением [105–107], но необходимо также знать и молекулярные основы данного заболевания [108] — его предпосылки (в том числе и генетические [109–111]), биохимические изменения, происходящие в клетках [112], их последствия и способны коррекции.

В Российской Федерации ведутся разработки низкомолекулярных миметиков BDNF. В настоящее время проводятся исследования анксиолитической активности на грызунах в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» молекулы ГТС-201 [113, 114], что является важным, так как развитие алкоголизма часто связано с тревожными расстройствами. Отдельно проводились исследования потребления этанола, которые также показали наличие потенциального снижения алкоголь-мотивированного поведения [115]. Фармакокинетические и метаболомные исследования показали, что миметик ГТС-201 одновременно влияет и на повышение концентрации серотонина, дофамина в ЦНС и снижение кортизола в сыворотке крови [116].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение нейротрофиновой системы мозга открывает перспективы для создания инновационных и безопасных терапевтических стратегий в лечении алкогольной зависимости. Проведённый обзор источников за последние 40 лет помог установить, что по состоянию на 2025 год идентифицировано не менее 9 химических

соединений с потенциальной антиаддиктивной активностью, которые воздействуют на рецепторы и сигнальные каскады, связанные с BDNF.

Основываясь на полученных сведениях, можно сделать вывод о том, что BDNF и его сигнальные пути

могут стать перспективными объектами для создания новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения алкогольной зависимости. Данный факт может значительно улучшить методы терапии алкоголизма и связанных с ним нейротоксических состояний.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.С. Халиманов — поиск и анализ источников литературы; Е.М. Григоревских — поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание текста рукописи; С.И. Сологов — поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание текста рукописи; К.А. Завадич — поиск и анализ источников литературы; Д.А. Тращенко — поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание текста рукописи; К.А. Татжикова — поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание текста рукописи; Е.В. Поликарпов — поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание текста рукописи; С.С. Сологова — систематизация информации, редактирование текста рукописи, Д.А. Кудлай — систематизация информации, редактирование текста рукописи; Е.А. Смолярчук — систематизация информации, редактирование текста рукописи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hasirci A.S., Maldonado-Devincci A.M., Beattie M.C., O'Buckley T.K., Morrow A.L. Cellular GABAergic Neuroactive Steroid (3 α ,5 α)-3-Hydroxy-Pregnan-20-One (3 α ,5 α -THP) Immunostaining Levels Are Increased in the Ventral Tegmental Area of Human Alcohol Use Disorder Patients: A Postmortem Study // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2017. – Vol. 41, No. 2. – P. 299–311. DOI: 10.1111/acer.13300
- Shenoda B.B. An Overview of the Mechanisms of Abnormal GABAergic Interneuronal Cortical Migration Associated with Prenatal Ethanol Exposure // *Neurochem Res.* – 2017. – Vol. 42, No. 5. – P. 1279–1287. DOI: 10.1007/s11064-016-2169-5
- Varodayan F.P., Soni N., Bajo M., Luu G., Madamba S.G., Schweitzer P., Parsons L.H., Roberto M. Chronic ethanol exposure decreases CB1 receptor function at GABAergic synapses in the rat central amygdala // *Addict Biol.* – 2016. – Vol. 21, No. 4. – P. 788–801. DOI: 10.1111/adb.12256
- Uhrig S., Vandaele D., Marcantoni A., Dedic N., Bilbao A., Vogt M.A., Hirth N., Broccoli L., Bernardi R.E., Schönig K., Gass P., Bartsch D., Spanagel R., Deussing J.M., Sommer W.H., Carbone E., Hansson A.C. Differential Roles for L-Type Calcium Channel Subtypes in Alcohol Dependence // *Neuropsychopharmacology.* – 2017. – Vol. 42, No. 5. – P. 1058–1069. DOI: 10.1038/npp.2016.266
- Александровский В.Н., Остапенко Ю.Н., Гольдфарб Ю.С., Поцхверия М.М., Карева М.В. Острое отравление этиловым алкоголем (алкогольная кома) // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 357–365. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-4-357-365
- Davis K.M., Wu J.Y. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism // *J Biomed Sci.* – 2001. – Vol. 8, No. 1. – P. 7–19. DOI: 10.1007/BF02255966
- Tsuchiya H. Biphasic effects of acetaldehyde-biogenic amine condensation products on membrane fluidity // *J Pharm Pharmacol.* – 2001. – Vol. 53, No. 1. – P. 121–127. DOI: 10.1211/0022357011775109
- Quintanilla M.E., Rivera-Meza M., Berríos-Cárcano P., Cassels B.K., Herrera-Marschitz M., Israel Y. (R)-Salsolinol, a product of ethanol metabolism, stereospecifically induces behavioral sensitization and leads to excessive alcohol intake // *Addict Biol.* – 2016. – Vol. 21, No. 6. – P. 1063–1071. DOI: 10.1111/adb.12268
- Ito A., Jamal M., Ameno K., Tanaka N., Takakura A., Kawamoto T., Kitagawa K., Nakayama K., Matsumoto A., Miki T., Kinoshita H. Acetaldehyde administration induces salsolinol formation in vivo in the dorsal striatum of Aldh2-knockout and C57BL/6N mice // *Neurosci Lett.* – 2018. – Vol. 685. – P. 50–54. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.07.032
- Marchitti S.A., Deitrich R.A., Vasilou V. Neurotoxicity and Metabolism of the Catecholamine-Derived 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyde and 3,4-Dihydroxyphenyl glycolaldehyde: The Role of Aldehyde Dehydrogenase // *Pharmacological Reviews.* – 2007. – Vol. 59, No. 2. – P. 125–150. DOI: 10.1124/pr.59.2.1
- Базовкина Д.В., Кондаурова Е.М., Цыбко А.С., Ковецкая А.И., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Влияние хронической алкоголизации на экспрессию гена нейротрофического фактора мозга (BDNF) и его рецепторов в мозге мышей с генетической

- предрасположенностью к «депрессивно-подобному» поведению // Молекулярная биология. – 2017. – Т. 51, № 4. – С. 647–655. DOI: 10.7868/S002689841704005X
12. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain // EMBO J. – 1982. – Vol. 1, No. 5. – P. 549–553. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x
 13. Yang B., Ren Q., Zhang J.C., Chen Q.X., Hashimoto K. Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain-liver axis // Transl Psychiatry. – 2017. – Vol. 7, No. 5. – P. e1128. DOI: 10.1038/tp.2017.95
 14. Dieni S., Matsumoto T., Dekkers M., Rauskolb S., Ionescu M.S., Deogracias R., Gundelfinger E.D., Kojima M., Nestel S., Frotscher M., Barde Y.A. BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons // J Cell Biol. – 2012. – Vol. 196, No. 6. – P. 775–788. DOI: 10.1083/jcb.201201038
 15. Guo J., Ji Y., Ding Y., Jiang W., Sun Y., Lu B., Nagappan G. BDNF pro-peptide regulates dendritic spines via caspase-3 // Cell Death Dis. – 2016. – Vol. 7, No. 6. – P. e2264. DOI: 10.1038/cddis.2016.166
 16. Mizui T., Ishikawa Y., Kumanogoh H., Lume M., Matsumoto T., Hara T., Yamawaki S., Takahashi M., Shiosaka S., Itami C., Uegaki K., Saarma M., Kojima M. BDNF pro-peptide actions facilitate hippocampal LTD and are altered by the common BDNF polymorphism Val66Met // Proc Natl Acad Sci USA. – 2015. – Vol. 112, No. 23. – P. 3067–3074. DOI: 10.1073/pnas.1422336112
 17. Borodinova A.A., Salozhin S.V. Differences in the Biological Functions of BDNF and proBDNF in the Central Nervous System // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2017. – Vol. 47, No. 3. – P. 251–265. DOI: 10.1007/s11055-017-0391-5
 18. Pang P.T., Teng H.K., Zaitsev E., Woo N.T., Sakata K., Zhen S., Teng K.K., Yung W.H., Hempstead B.L., Lu B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity // Science. – 2004. – Vol. 306, No. 5695. – P. 487–491. DOI: 10.1126/science.1100135
 19. Je H.S., Yang F., Ji Y., Nagappan G., Hempstead B.L., Lu B. Role of pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity-dependent competition at developing neuromuscular synapses // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2012. – Vol. 109, No. 39. – P. 15924–15929. DOI: 10.1073/pnas.1207767109
 20. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders // Pharmacol Rev. – 2012. – Vol. 64, No. 2. – P. 238–258. DOI: 10.1124/pr.111.005108
 21. Weidner K.L., Buenaventura D.F., Chadman K.K. Mice over-expressing BDNF in forebrain neurons develop an altered behavioral phenotype with age // Behav Brain Res. – 2014. – Vol. 268. – P. 222–228. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.04.025
 22. Grünblatt E., Hupp E., Bambula M., Zehetmayer S., Jungwirth S., Tragl K.H., Fischer P., Riederer P. Association study of BDNF and CNTF polymorphism to depression in non-demented subjects of the “VITA” study // J Affect Disord. – 2006. – Vol. 96, No. 1-2. – P. 111–116. DOI: 10.1016/j.jad.2006.05.008
 23. Hwang J.P., Tsai S.J., Hong C.J., Yang C.H., Lirng J.F., Yang Y.M. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression // Neurobiol Aging. – 2006. – Vol. 27, No. 12. – P. 1834–1837. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.013
 24. Shen T., You Y., Joseph C., Mirzaei M., Klistorner A., Graham S.L., Gupta V. BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders // Aging Dis. – 2018. – Vol. 9, No. 3. – P. 523–536. DOI: 10.14336/AD.2017.0717
 25. Lim Y.Y., Hassenstab J., Cruchaga C., Goate A., Fagan A.M., Benzinger T.L., Maruff P., Snyder P.J., Masters C.L., Allegri R., Chhatwal J., Farlow M.R., Graff-Radford N.R., Laske C., Levin J., McDade E., Ringman J.M., Rossor M., Salloway S., Schofield P.R., Holtzman D.M., Morris J.C., Bateman R.J.; Dominantly Inherited Alzheimer Network. BDNF Val66Met moderates memory impairment, hippocampal function and tau in preclinical autosomal dominant Alzheimer’s disease // Brain. – 2016. – Vol. 139. – P. 2766–2777. DOI: 10.1093/brain/aww200
 26. Borroni B., Grassi M., Archetti S., Costanzi C., Bianchi M., Caimi L., Caltagirone C., Di Luca M., Padovani A. BDNF genetic variations increase the risk of Alzheimer’s disease-related depression // J Alzheimers Dis. – 2009. – Vol. 18, No. 4. – P. 867–875. DOI: 10.3233/JAD-2009-1191
 27. Lim Y.Y., Hassenstab J., Goate A., Fagan A.M., Benzinger T.L.S., Cruchaga C., McDade E., Chhatwal J., Levin J., Farlow M.R., Graff-Radford N.R., Laske C., Masters C.L., Salloway S., Schofield P.R., Morris J.C., Maruff P., Bateman R.J.; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Effect of BDNFVal66Met on disease markers in dominantly inherited Alzheimer’s disease // Ann Neurol. – 2018. – Vol. 84, No. 3. – P. 424–435. DOI: 10.1002/ana.25299
 28. Zhang H., Ozbay F., Lappalainen J., Kranzler H.R., van Dyck C.H., Charney D.S., Price L.H., Southwick S., Yang B.Z., Rasmussen A., Gelernter J. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer’s disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2006. – Vol. 141B, No. 4. – P. 387–393. DOI: 10.1002/ajmg.b.30332
 29. Lee B.G., Anastasia A., Hempstead B.L., Lee F.S., Blendy J.A. Effects of the BDNF Val66Met Polymorphism on Anxiety-Like Behavior Following Nicotine Withdrawal in Mice // Nicotine Tob Res. – 2015. – Vol. 17, No. 12. – P. 1428–1435. DOI: 10.1093/ntr/ntv047
 30. Zhang X.Y., Chen D.C., Xiu M.H., Luo X., Zuo L., Haile C.N., Kosten T.A., Kosten T.R. BDNF Val66Met variant and smoking in a Chinese population // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 12. – P. e53295. DOI: 10.1371/journal.pone.0053295
 31. Phillips T.J., Kamens H.M., Wheeler J.M. Behavioral genetic contributions to the study of addiction-related amphetamine effects // Neurosci Biobehav Rev. – 2008. – Vol. 32, No. 4. – P. 707–759. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.10.008
 32. Huret J.L., Ahmad M., Arsaban M., Bernheim A., Cigna J., Desangles F., Guignard J.C., Jacquemot-Perbal M.C., Labarussias M., Leberre V., Malo A., Morel-Pair C., Mossafa H., Potier J.C., Texier G., Vigiúé F., Yau Chun Wan-Senon S., Zasadzinski A., Dessen P. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and

- haematology in 2013 // *Nucleic Acids Res.* – 2013. – Vol. 41. – P. 920–924. DOI: 10.1093/nar/gks1082
33. Ohira K., Hayashi M. A new aspect of the TrkB signaling pathway in neural plasticity // *Curr Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 7, No. 4. – P. 276–285. DOI: 10.2174/157015909790031210
 34. Ohira K., Kumanogoh H., Sahara Y., Homma K.J., Hirai H., Nakamura S., Hayashi M. A truncated tropomyosin-related kinase B receptor, T1, regulates glial cell morphology via Rho GDP dissociation inhibitor 1 // *J Neurosci.* – 2005. – Vol. 25, No. 6. – P. 1343–1353. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4436-04.2005
 35. Luberger K., Wong J., Weickert C.S., Timmusk T. Human TrkB gene: novel alternative transcripts, protein isoforms and expression pattern in the prefrontal cerebral cortex during postnatal development // *J Neurochem.* – 2010. – Vol. 113, No. 4. – P. 952–964. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06662.x
 36. Wong J. Regulation of a TrkB Alternative Transcript by microRNAs // *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* – 2014. – Vol. 4, No. 3. – P. 364–374. DOI: 10.1159/000365917
 37. Shen J., Maruyama I.N. Brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB exists as a preformed dimer in living cells // *J Mol Signal.* 2012. – Vol. 7, No. 1. – P. 2. DOI: 10.1186/1750-2187-7-2
 38. Diniz C.R.A.F., Casarotto P.C., Fred S.M., Biojone C., Castrén E., Joca S.R.L. Antidepressant-like effect of losartan involves TRKB transactivation from angiotensin receptor type 2 (AGTR2) and recruitment of FYN // *Neuropharmacology.* – 2018. – Vol. 135. – P. 163–171. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.03.011
 39. Philo J., Talvenheimo J., Wen J., Rosenfeld R., Welcher A., Arakawa T. Interactions of neurotrophin-3 (NT-3), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and the NT-3. BDNF heterodimer with the extracellular domains of the TrkB and TrkC receptors // *J Biol Chem.* – 1994. – Vol. 269, No. 45. – P. 27840–27846.
 40. Jang S.W., Liu X., Chan C.B., Weinshenker D., Hall R.A., Xiao G., Ye K. Amitriptyline is a TrkA and TrkB receptor agonist that promotes TrkA/TrkB heterodimerization and has potent neurotrophic activity // *Chem Biol.* – 2009. – Vol. 16, No. 6. – P. 644–656. DOI: 10.1016/j.chembiol.2009.05.010
 41. Fenner B.M. Truncated TrkB: beyond a dominant negative receptor // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2012. – Vol. 23, No. 1-2. – P. 15–24. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.01.002
 42. Vidaurre Ó., Gascón S., Deogracias R., Cuadrado E., Montaner J., Rodríguez-Peña Á., Díaz-Guerra M. Imbalance of neurotrophin receptor isoforms TrkB-FL/TrkB-T1 induces neuronal death in excitotoxicity // *Cell Death Dis.* 2012. – Vol. 3. – P. e256. DOI: 10.1038/cddis.2011.143
 43. Carim-Todd L., Bath K.G., Fulgenzi G., Yanpallewar S., Jing D., Barrick C.A., Becker J., Buckley H., Dorsey S.G., Lee F.S., Tessarollo L. Endogenous truncated TrkB.T1 receptor regulates neuronal complexity and TrkB kinase receptor function in vivo // *J Neurosci.* – 2009. – Vol. 29, No. 3. – P. 678–685. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5060-08.2009
 44. Torres C.M., Siebert M., Bock H., Mota S.M., Krammer B.R., Duarte J.Á., Bragatti J.A., Castan J.U., de Castro L.A., Saraiva-Pereira M.L., Bianchin M.M. NTRK2 (TrkB gene) variants and temporal lobe epilepsy: A genetic association study // *Epilepsy Res.* – 2017. – Vol. 137. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.08.010
 45. Torres C.M., Siebert M., Bock H., Mota S.M., Castan J.U., Scornavacca F., de Castro L.A., Saraiva-Pereira M.L., Bianchin M.M. Tyrosine receptor kinase B gene variants (NTRK2 variants) are associated with depressive disorders in temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Vol. 71. – P. 65–72. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.03.030
 46. Deflesselle E., Colle R., Rigal L., David D.J., Vievard A., Martin S., Becquemont L., Verstuyft C., Corruble E. The TRKB rs2289656 genetic polymorphism is associated with acute suicide attempts in depressed patients: A transversal case control study // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, No. 10. – P. e0205648. DOI: 10.1371/journal.pone.0205648
 47. Harada T., Yatabe Y., Takeshita M., Koga T., Yano T., Wang Y., Giaccone G. Role and relevance of TrkB mutations and expression in non-small cell lung cancer // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, No. 9. – P. 2638–2645. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3034
 48. Deihimi S., Lev A., Slifker M., Shagisultanova E., Xu Q., Jung K., Vijayvergia N., Ross E.A., Xiu J., Swensen J., Gatalica Z., Andrade M., Dunbrack R.L., El-Deiry W.S. BRCA2, EGFR, and NTRK mutations in mismatch repair-deficient colorectal cancers with MSH2 or MLH1 mutations // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, No. 25. – P. 39945–39962. DOI: 10.18632/oncotarget.18098
 49. Wislet S., Vandervelden G., Rogister B. From Neural Crest Development to Cancer and Vice Versa: How p75NTR and (Pro)neurotrophins Could Act on Cell Migration and Invasion? // *Front Mol Neurosci.* – 2018. – Vol. 11. – P. 244. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00244
 50. Hempstead B.L. The many faces of p75NTR // *Curr Opin Neurobiol.* – 2002. – Vol. 12, No. 3. – P. 260–267. DOI: 10.1016/s0959-4388(02)00321-5
 51. Chittka A., Arevalo J.C., Rodriguez-Guzman M., Pérez P., Chao M.V., Sendtner M. The p75NTR-interacting protein SC1 inhibits cell cycle progression by transcriptional repression of cyclin E // *J Cell Biol.* – 2004. – Vol. 164, No. 7. – P. 985–996. DOI: 10.1083/jcb.200301106
 52. Tong X., Xie D., Roth W., Reed J., Koeffler H.P. NADE (p75NTR-associated cell death executor) suppresses cellular growth in vivo // *Int J Oncol.* – 2003. – Vol. 22, No. 6. – P. 1357–1362.
 53. Salehi A.H., Roux P.P., Kubu C.J., Zeindler C., Bhakar A., Tannis L.L., Verdi J.M., Barker P.A. NRAGE, a novel MAGE protein, interacts with the p75 neurotrophin receptor and facilitates nerve growth factor-dependent apoptosis // *Neuron.* – 2000. – Vol. 27, No. 2. – P. 279–288. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)00036-2
 54. Coulson E.J., Reid K., Shipham K.M., Morley S., Kilpatrick T.J., Bartlett P.F. The role of neurotransmission and the Chopper domain in p75 neurotrophin receptor death signaling // *Prog Brain Res.* – 2004. – Vol. 146. – P. 41–62. DOI: 10.1016/S0079-6123(03)46003-2
 55. Lewin G.R., Mendell L.M. Nerve growth factor and nociception // *Trends Neurosci.* – 1993. – Vol. 16, No. 9. – P. 353–359. DOI: 10.1016/0166-2236(93)90092-z
 56. Restivo G., Diener J., Cheng P.F., Kiowski G., Bonalli M., Biedermann T., Reichmann E., Levesque M.P., Dummer R., Sommer L. Low neurotrophin receptor CD271 regulates phenotype switching in melanoma // *Nat Commun.* – 2017. – Vol. 8, No. 1. – P. 1988. DOI: 10.1038/s41467-017-01573-6. Erratum in: *Nat Commun.* – 2018. – Vol. 9, No. 1. – P. 314. DOI: 10.1038/s41467-018-02850-8

57. Schmieg N., Thomas C., Yabe A., Lynch D.S., Iglesias T., Chakravarty P., Schiavo G. Novel Kidins220/ARMS Splice Isoforms: Potential Specific Regulators of Neuronal and Cardiovascular Development // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 6. – P. e0129944. DOI: 10.1371/journal.pone.0129944
58. Faulkner S., Jobling P., Rowe C.W., Rodrigues Oliveira S.M., Roselli S., Thorne R.F., Oldmeadow C., Attia J., Jiang C.C., Zhang X.D., Walker M.M., Hondermarck H. Neurotrophin Receptors TrkA, p75NTR, and Sortilin Are Increased and Targetable in Thyroid Cancer // *Am J Pathol*. – 2018. – Vol. 188, No. 1. – P. 229–241. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.09.008
59. Liao Y.H., Hsu S.M., Yang H.L., Tsai M.S., Huang P.H. Upregulated ankyrin repeat-rich membrane spanning protein contributes to tumour progression in cutaneous melanoma // *Br J Cancer*. – 2011. – Vol. 104, No. 6. – P. 982–988. DOI: 10.1038/bjc.2011
60. De la Cruz-Morcillo M.A., Berger J., Sánchez-Prieto R., Saada S., Naves T., Guillaudeau A., Perraud A., Sindou P., Lacroix A., Descazeaud A., Lalloué F., Jauberteau M.O. p75 neurotrophin receptor and pro-BDNF promote cell survival and migration in clear cell renal cell carcinoma // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, No. 23. – P. 34480–34497. DOI: 10.18632/oncotarget.8911
61. Fei D., Huang T., Krimm R.F. The neurotrophin receptor p75 regulates gustatory axon branching and promotes innervation of the tongue during development // *Neural Dev*. – 2014. – Vol. 9. – P. 15. DOI: 10.1186/1749-8104-9-15
62. Sato T., Doi K., Taniguchi M., Yamashita T., Kubo T., Tohyama M. Progressive hearing loss in mice carrying a mutation in the p75 gene // *Brain Res*. – 2006. – Vol. 1091, No. 1. – P. 224–234. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.12.104
63. Sánchez E., Bergareche A., Krebs C.E., Gorostidi A., Makarov V., Ruiz-Martinez J., Chorny A., Lopez de Munain A., Marti-Masso J.F., Paisán-Ruiz C. SORT1 Mutation Resulting in Sortilin Deficiency and p75(NTR) Upregulation in a Family With Essential Tremor // *ASN Neuro*. – 2015. – Vol. 7, No. 4. – P. 1759091415598290. DOI: 10.1177/1759091415598290
64. Silva-Peña D., García-Marchena N., Alén F., Araos P., Rivera P., Vargas A., García-Fernández M.I., Martín-Velasco A.I., Villanúa MÁ., Castilla-Ortega E., Santín L., Pavón F.J., Serrano A., Rubio G., Rodríguez de Fonseca F., Suárez J. Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats // *Addict Biol*. – 2019. – Vol. 24, No. 5. – P. 1019–1033. DOI: 10.1111/adb.12668
65. Lin G., Zhang H., Sun F., Lu Z., Reed-Maldonado A., Lee Y.C., Wang G., Banie L., Lue T.F. Brain-derived neurotrophic factor promotes nerve regeneration by activating the JAK/STAT pathway in Schwann cells // *Transl Androl Urol*. – 2016. – Vol. 5, No. 2. – P. 167–175. DOI: 10.21037/tau.2016.02.03
66. Donnelly C.R., Gabreski N.A., Suh E.B., Chowdhury M., Pierchala B.A. Non-canonical Ret signaling augments p75-mediated cell death in developing sympathetic neurons // *J Cell Biol*. – 2018. – Vol. 217, No. 9. – P. 3237–3253. DOI: 10.1083/jcb.201703120
67. Shojaei S., Ghavami S., Panjehshahin M.R., Owji A.A. Effects of Ethanol on the Expression Level of Various BDNF mRNA Isoforms and Their Encoded Protein in the Hippocampus of Adult and Embryonic Rats // *Int J Mol Sci*. – 2015. – Vol. 16, No. 12. – P. 30422–30437. DOI: 10.3390/ijms161226242
68. Nair B., Wong-Riley M.T. Transcriptional Regulation of Brain-derived Neurotrophic Factor Coding Exon IX: ROLE OF NUCLEAR RESPIRATORY FACTOR 2 // *J Biol Chem*. 2016. – Vol. 291, No. 43. – P. 22583–22593. DOI: 10.1074/jbc.M116.742304
69. Briones T.L., Woods J. Chronic binge-like alcohol consumption in adolescence causes depression-like symptoms possibly mediated by the effects of BDNF on neurogenesis // *Neuroscience*. – 2013. – Vol. 254. – P. 324–334. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.031
70. Heberlein A., Muschler M., Wilhelm J., Frieling H., Lenz B., Gröschl M., Kornhuber J., Bleich S., Hillemecher T. BDNF and GDNF serum levels in alcohol-dependent patients during withdrawal // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34, No. 6. – P. 1060–1064. DOI: 10.1016/j.pnpb.2010.05.025
71. Huang M.C., Chen C.H., Chen C.H., Liu S.C., Ho C.J., Shen W.W., Leu S.J. Alterations of serum brain-derived neurotrophic factor levels in early alcohol withdrawal // *Alcohol Alcohol*. – 2008. – Vol. 43, No. 3. – P. 241–245. DOI: 10.1093/alcalc/agm172
72. Schunck R.V., Torres I.L., Laste G., de Souza A., Macedo I.C., Valle M.T., Salomón J.L., Moreira S., Kuo J., Arbo M.D., Dallegre E., Leal M.B. Protracted alcohol abstinence induces analgesia in rats: Possible relationships with BDNF and interleukin-10 // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2015. – Vol. 135. – P. 64–69. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.05.011
73. Hatami H., Oryan S., Semnani S., Kazemi B., Bandepour M., Ahmadiani A. Alterations of BDNF and NT-3 genes expression in the nucleus paragigantocellularis during morphine dependency and withdrawal // *Neuropeptides*. – 2007. – Vol. 41, No. 5. – P. 321–328. DOI: 10.1016/j.npep.2007.04.007
74. Filip M., Faron-Górecka A., Kuśmider M., Gołda A., Frankowska M., Dziedzicka-Wasylewska M. Alterations in BDNF and trkB mRNAs following acute or sensitizing cocaine treatments and withdrawal // *Brain Res*. – 2006. – Vol. 1071, No. 1. – P. 218–225. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.11.099
75. Roni M.A., Rahman S. The effects of lobeline on nicotine withdrawal-induced depression-like behavior in mice // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2014. – Vol. 231, No. 15. – P. 2989–2998. DOI: 10.1007/s00213-014-3472-y
76. Sasi M., Vignoli B., Canossa M., Blum R. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling // *Pflugers Arch*. – 2017. – Vol. 469, No. 5-6. – P. 593–610. DOI: 10.1007/s00424-017-1964-4. Erratum in: *Pflugers Arch*. – 2017. – Vol. 469, No. 5-6. – P. 611. DOI: 10.1007/s00424-017-1971-5
77. Park H., Poo M.M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function // *Nat Rev Neurosci*. – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 7–23. DOI: 10.1038/nrn3379
78. Conner J.M., Lauterborn J.C., Yan Q., Gall C.M., Varon S. Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport // *J Neurosci*. – 1997. – Vol. 17, No. 7. – P. 2295–2313. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-07-02295.1997
79. Hing B., Sathyaputri L., Potash J.B. A comprehensive

- review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2018. – Vol. 177, No. 2. – P. 143–167. DOI: 10.1002/ajmg.b.32616
80. Bai Y.Y., Ruan C.S., Yang C.R., Li J.Y., Kang Z.L., Zhou L., Liu D., Zeng Y.Q., Wang T.H., Tian C.F., Liao H., Bobrovskaya L., Zhou X.F. ProBDNF Signaling Regulates Depression-Like Behaviors in Rodents under Chronic Stress // *Neuropsychopharmacology.* – 2016. – Vol. 41, No. 12. – P. 2882–2892. DOI: 10.1038/npp.2016.100
 81. Aicardi G., Argilli E., Cappello S., Santi S., Riccio M., Thoenen H., Canossa M. Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2004. – Vol. 101, No. 44. – P. 15788–15792. DOI: 10.1073/pnas.0406960101
 82. Raivio N., Miettinen P., Kianmaa K. Innate BDNF expression is associated with ethanol intake in alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats // *Brain Res.* – 2014. – Vol. 1579. – P. 74–83. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.07.006
 83. Truitt W.A., Hauser S.R., Deehan G.A. Jr., Toalston J.E., Wilden J.A., Bell R.L., McBride W.J., Rodd Z.A. Ethanol and nicotine interaction within the posterior ventral tegmental area in male and female alcohol-preferring rats: evidence of synergy and differential gene activation in the nucleus accumbens shell // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2015. – Vol. 232, No. 3. – P. 639–649. DOI: 10.1007/s00213-014-3702-3
 84. Liu X., Obianyo O., Chan C.B., Huang J., Xue S., Yang J.J., Zeng F., Goodman M., Ye K. Biochemical and biophysical investigation of the brain-derived neurotrophic factor mimetic 7,8-dihydroxyflavone in the binding and activation of the TrkB receptor // *J Biol Chem.* – 2014. – Vol. 289, No. 40. – P. 27571–27584. DOI: 10.1074/jbc.M114.562561
 85. Wu C.H., Hung T.H., Chen C.C., Ke C.H., Lee C.Y., Wang P.Y., Chen S.F. Post-injury treatment with 7,8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, protects against experimental traumatic brain injury via PI3K/Akt signaling // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No. 11. – P. e113397. DOI: 10.1371/journal.pone.0113397
 86. Uluc K., Kendigelen P., Fidan E., Zhang L., Chanana V., Kintner D., Akture E., Song C., Ye K., Sun D., Ferrazzano P., Cengiz P. TrkB receptor agonist 7, 8 dihydroxyflavone triggers profound gender-dependent neuroprotection in mice after perinatal hypoxia and ischemia // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2013. – Vol. 12, No. 3. – P. 360–370. DOI: 10.2174/18715273113129990061
 87. Zhang Z., Liu X., Schroeder J.P., Chan C.B., Song M., Yu S.P., Weinschenker D., Ye K. 7,8-dihydroxyflavone prevents synaptic loss and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease // *Neuropsychopharmacology.* – 2014. – Vol. 39, No. 3. – P. 638–650. DOI: 10.1038/npp.2013.243
 88. Chen L., Gao X., Zhao S., Hu W., Chen J. The Small-Molecule TrkB Agonist 7, 8-Dihydroxyflavone Decreases Hippocampal Newborn Neuron Death After Traumatic Brain Injury // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2015. – Vol. 74, No. 6. – P. 557–567. DOI: 10.1097/NEN.000000000000199
 89. Nie S., Ma K., Sun M., Lee M., Tan Y., Chen G., Zhang Z., Zhang Z., Cao X. 7,8-Dihydroxyflavone Protects Nigrostriatal Dopaminergic Neurons from Rotenone-Induced Neurotoxicity in Rodents // *Parkinsons Dis.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 9193534. DOI: 10.1155/2019/9193534
 90. Liu X., Qi Q., Xiao G., Li J., Luo H.R., Ye K. O-methylated metabolite of 7,8-dihydroxyflavone activates TrkB receptor and displays antidepressant activity // *Pharmacology.* – 2013. – Vol. 91, No. 3-4. – P. 185–200. DOI: 10.1159/000346920
 91. Chen C., Wang Z., Zhang Z., Liu X., Kang S.S., Zhang Y., Ye K. The prodrug of 7,8-dihydroxyflavone development and therapeutic efficacy for treating Alzheimer's disease // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2018. – Vol. 115, No. 3. – P. 578–583. DOI: 10.1073/pnas.1718683115
 92. US Patent 2015/0274692 A1. 7,8-dihydroxyflavone and 7,8-substituted flavone derivatives, compositions, and methods related thereto. Keqiang Ye, inventor.
 93. Liu C., Chan C.B., Ye K. 7,8-dihydroxyflavone, a small molecular TrkB agonist, is useful for treating various BDNF-implicated human disorders // *Transl Neurodegener.* – 2016. – Vol. 5. – P. 2. DOI: 10.1186/s40035-015-0048-7
 94. Massa S.M., Yang T., Xie Y., Shi J., Bilgen M., Joyce J.N., Nehama D., Rajadas J., Longo F.M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents // *J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 120, No. 5. – P. 1774–1785. DOI: 10.1172/JCI41356
 95. Pandey S.C. A Critical Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alcohol Consumption // *Biol Psychiatry.* – 2016. – Vol. 79, No. 6. – P. 427–429. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.12.020
 96. Warnault V., Darcq E., Morisot N., Phamluong K., Wilbrecht L., Massa S.M., Longo F.M., Ron D. The BDNF Valine 68 to Methionine Polymorphism Increases Compulsive Alcohol Drinking in Mice That Is Reversed by Tropomyosin Receptor Kinase B Activation // *Biol Psychiatry.* – 2016. – Vol. 79, No. 6. – P. 463–473. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.06.007
 97. Zheng X., Chen F., Zheng T., Huang F., Chen J., Tu W. Amitriptyline Activates TrkA to Aid Neuronal Growth and Attenuate Anesthesia-Induced Neurodegeneration in Rat Dorsal Root Ganglion Neurons // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, No. 18. – P. e3559. DOI: 10.1097/MD.0000000000003559
 98. Altintoprak A.E., Zorlu N., Coskunol H., Akdeniz F., Kitapcioglu G. Effectiveness and tolerability of mirtazapine and amitriptyline in alcoholic patients with co-morbid depressive disorder: a randomized, double-blind study // *Hum Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 23, No. 4. – P. 313–319. DOI: 10.1002/hup.935
 99. Bennett J.P. Jr., O'Brien L.C., Brohawn D.G. Pharmacological properties of microneurotrophin drugs developed for treatment of amyotrophic lateral sclerosis // *Biochem Pharmacol.* – 2016. – Vol. 117. – P. 68–77. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.08.001
 100. Botsakis K., Mourtzi T., Panagiotakopoulou V., Vreka M., Stathopoulos G.T., Padiadakis I., Charalampopoulos I., Gravanis A., Delis F., Antoniou K., Zisimopoulos D., Georgiou C.D., Panagopoulos N.T., Matsokis N., Angelatou F. BNN-20, a synthetic microneurotrophin, strongly protects dopaminergic neurons in the "weaver" mouse, a genetic model of dopamine-denervation, acting through the TrkB neurotrophin receptor //

- Neuropharmacology. – 2017. – Vol. 121. – P. 140–157. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.04
101. Nie S., Xu Y., Chen G., Ma K., Han C., Guo Z., Zhang Z., Ye K., Cao X. Small molecule TrkB agonist deoxygedunin protects nigrostriatal dopaminergic neurons from 6-OHDA and MPTP induced neurotoxicity in rodents // Neuropharmacology. – 2015. – Vol. 99. – P. 448–458. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.08.016
102. English A.W., Liu K., Nicolini J.M., Mulligan A.M., Ye K. Small-molecule trkB agonists promote axon regeneration in cut peripheral nerves // Proc Natl Acad Sci USA. – 2013. – Vol. 110, No. 40. – P. 16217–16222. DOI: 10.1073/pnas.1303646110
103. Bell R.G. Alcohol dependence: disulfiram implants // Can Med Assoc J. – 1977. – Vol. 116, No. 12. – P. 1333–1335.
104. Corbin W.R., Crouce J.M. Effects of alcohol, initial gambling outcomes, impulsivity, and gambling cognitions on gambling behavior using a video poker task // Exp Clin Psychopharmacol. – 2017. – Vol. 25, No. 3. – P. 175–185. DOI: 10.1037/pha0000125
105. Sayette M.A. The effects of alcohol on emotion in social drinkers. Behav Res Ther. 2017. – Vol. 88. – P. 76–89. DOI: 10.1016/j.brat.2016.06.005
106. Westman J.G., Bujarski S., Ray L.A. Impulsivity Moderates Subjective Responses to Alcohol in Alcohol-Dependent Individuals // Alcohol Alcohol. – 2017. – Vol. 52, No. 2. – P. 249–255. DOI: 10.1093/alcac/agw096
107. Steele C.M., Southwick L. Alcohol and social behavior I: The psychology of drunken excess // J Pers Soc Psychol. – 1985. – Vol. 48, No. 1. – P. 18–34. DOI: 10.1037//0022-3514.48.1.18
108. Suchankova P., Yan J., Schwandt M.L., Stangl B.L., Jerlhag E., Engel J.A., Hodgkinson C.A., Ramchandani V.A., Leggio L. The Leu72Met Polymorphism of the Preproghrelin Gene is Associated With Alcohol Consumption and Subjective Responses to Alcohol: Preliminary Findings // Alcohol Alcohol. – 2017. – Vol. 52, No. 4. – P. 425–430. DOI: 10.1093/alcac/agx021
109. Palmisano M., Pandey S.C. Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders // Alcohol. 2017. – Vol. 60. – P. 7–18. DOI: 10.1016/j.alcohol.2017.01.001
110. Heberlein A., Büscher P., Schuster R., Kleimann A., Lichtinghagen R., Rhein M., Kornhuber J., Bleich S., Frieling H., Hillemecher T. Do changes in the BDNF promoter methylation indicate the risk of alcohol relapse? // Eur Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25, No. 11. – P. 1892–1897. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.018
111. Dalvie S., Stein D.J., Koenen K., Cardenas V., Cuzen N.L., Ramesar R., Fein G., Brooks S.J. The BDNF p.Val66Met polymorphism, childhood trauma, and brain volumes in adolescents with alcohol abuse // BMC Psychiatry. – 2014. – Vol. 14. – P. 328. DOI: 10.1186/s12888-014-0328-2
112. Mahne A.H., Miranda R.C., Homanics G.E. Epigenetic mediators and consequences of excessive alcohol consumption // Alcohol. – 2017. – Vol. 60. – P. 1–6. DOI: 10.1016/j.alcohol.2017.02.357
113. Колик Л.Г., Надорова А.В., Григоревских Е.М., Сазонова Н.М., Гудашева Т.А. Анксиолитическое действие дипептидного миметика 2-й петли BDNF у «взрослых» животных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т. 177, № 4. – С. 466–470. DOI: 10.47056/0365-9615-2024-177-4-466-470
114. Колик Л.Г., Надорова А.В., Григоревских Е.М., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Экспериментальное изучение анксиолитической активности низкомолекулярных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 11. – С. 3–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-11-3-7
115. Надорова А.В., Григоревских Е.М., Тарасюк А.В., Сазонова Н.М., Колик Л.Г. Оценка фармакологической безопасности нового дипептидного миметика 2-й петли BDNF при совместном введении с этанолом // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2022. – Т. 4. – С. 55–61. DOI: 10.37489/2587-7836-2022-4-55-61
116. Markin P.A., Moskaleva N.E., Lebedeva S.A., Kozin S.V., Grigorevskikh E.M., Kolik L.G., Gudashева T.A., Appolonova S.A. Pharmacokinetic and neurotransmitter metabolomics study of GTS-201, a dipeptide mimetic of the brain-derived neurotrophic factor in rats // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2023. – Vol. 223. – P. 115125. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.115125

АВТОРЫ

Халиманов Михаил Сергеевич — студент Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0002-2686-4803. E-mail: misha-khalimanov@mail.ru

Григоревских Екатерина Михайловна — старший преподаватель кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4290-4396. E-mail: grigorevskikh_e_m@staff.sechenov.ru

Завадич Ксения Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4792-7132. E-mail: kzavadich@mail.ru

Сологов Сергей Игоревич — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0001-8420-6852. E-mail: Sergey.sologov@yandex.ru

Тращенко Дарья Александровна — ассистент кафедры фармакологии Института Фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-3330-0459. E-mail: trashchenkova_d_a@staff.sechenov.ru

Татжикова Кристина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский

Университет). ORCID ID: 0000-0003-3757-8757. E-mail: tatzhikova_k_a@staff.sechenov.ru

Поликарпов Евгений Валерьевич — ассистент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0001-7001-1918. E-mail: polikarpov_e_v@staff.sechenov.ru

Сологова Сусанна Сергеевна — кандидат биологических наук, доц., зав. учебной частью кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-8526-7147. E-mail: sologova_s_s@staff.sechenov.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0003-1878-4467. E-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru

Смолярчук Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2615-7167. E-mail: smolyarchuk_e_a@staff.sechenov.ru