

РОЛЬ BDNF В НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ

Обзор

© 2023 Д.И. Перегуд^{1,2*}, В.Ю. Баронец¹, Н.Н. Теребилина¹, Н.В. Гуляева^{2,3}

¹ Национальный научный центр наркологии — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, 119002 Москва, Россия; электронная почта: peregud_d@yahoo.com

² ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485 Москва, Россия

³ ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, 115419 Москва, Россия

Поступила в редакцию 14.11.2022

После доработки 21.11.2022

Принята к публикации 21.11.2022

Хроническое воздействие алкоголя характеризуется нарушениями нейропластичности, при этом нейротрофический фактор мозга (BDNF) может являться ключевым звеном молекулярных механизмов этого патологического процесса. Цель обзора — анализ актуальных данных литературы, полученных в исследованиях на животных и клиническом материале, относительно участия BDNF в нейропластичности в условиях формирования зависимости от алкоголя. В экспериментах на грызунах продемонстрировано, что при потреблении алкоголя происходят регион-специфичные изменения уровня BDNF, что может сопровождаться структурными перестройками нейронов и нарушениями различных форм поведения. При этом BDNF нивелирует нарушения нейропластических процессов, вызванных воздействием алкоголя. Согласно результатам клинических исследований, показатели, характеризующие BDNF, связаны с нарушениями нейропластичности, которые сопровождают алкогольную зависимость. Так, полиморфизм rs6265 гена *BDNF* может отражать специфику макроструктурных изменений ЦНС, тогда как периферическая концентрация BDNF ассоциирована с уровнем тревожности и депрессивности, а также выраженностью когнитивных нарушений. Таким образом, BDNF вовлечён в механизмы нейропластичности при алкогольной зависимости, при этом показатели, характеризующие BDNF, могут быть использованы в качестве биомаркеров, диагностического или прогностического фактора в наркологической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: BDNF, нейропластичность, алкоголь, зависимость.

DOI: 10.31857/S0320972523030090, **EDN:** QXIDMI

ВВЕДЕНИЕ

Патологическая зависимость от алкоголя наносит колоссальный социально-экономический ущерб. Согласно аналитическому обзору о работе наркологической службы в Российской Федерации за период 2019–2020 гг., общая заболеваемость (учтённая распространённость) расстройствами наркологического профиля в 2020 г. составила 1203,5 на 100 000

населения [1]. Из них на долю расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголя, приходилось 934,1 случая. Суммарные экономические потери от алкогольной зависимости в 2017 г. в России составили от 302,8 млрд до 2,5 трлн рублей, при этом принесли вред здоровью 3,9 млн лет потерянной жизни с учётом нетрудоспособности (DALY, Disability Adjusted Life Years) [2]. В связи с этим всестороннее изучение механизмов алкогольной

Принятые сокращения: Arc — белок, связанный с цитоскелетом и регулируемый активностью; BDNF — нейротрофический фактор мозга; CREB — CRE-связывающий белок; ERK — протеинкиназы, регулируемые внеклеточными сигналами; FAB — батарея тестов для оценки лобной дисфункции; MAPK — митоген-активируемые протеинкиназы; TrkB — тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор BDNF; 7,8-ДГФ — 7,8-дигидроксифлаван.

* Адресат для корреспонденции.

зависимости представляется актуальным направлением исследований.

Эффект алкоголя детерминирован на генетическом уровне и определяется эпигенетическими механизмами, транскрипционной активностью, альтернативным сплайсингом, активностью трансляции и посттрансляционными модификациями, что в конечном итоге контролирует функционирование ЦНС в условиях патологического процесса [3]. Под действием алкоголя изменяются ключевые свойства нервной ткани: нарушаются процессы возбудимости, передачи нервного импульса и синаптической пластичности в определённых нейронных сетях [4]. Хроническое действие этанола сопровождается изменением функционирования в отделах головного мозга, ответственных за процессы подкрепления и мотивации (стриатум и вентральная область покрышки), контроля принятия решений (фронтальная часть неокортекса), восприимчивости к стрессу (амигдаларный комплекс), формирования памяти и эмоций (гиппокамп) [4, 5]. Действие этанола на мозг регионально-специфично, что, в свою очередь, зависит от репертуара экспрессируемых молекулярных мишеней в конкретных популяциях нейронов и чувствительностью к этанолу [4, 5].

Хроническое действие высоких доз алкоголя характеризуется атрофическими и нейродегенеративными процессами как на клеточном, так и на макроструктурном уровнях, что показано и прижизненно на пациентах, и на посмертном материале, а также в экспериментах на животных [6]. Предполагается, что в основе развития феноменов сенситизации, толерантности, зависимости и синдрома отмены, связанных с потреблением алкоголя, лежат адаптивные процессы на всех уровнях организации ЦНС [5]. Хроническая интоксикация алкоголем зачастую сопровождается развитием аффективных расстройств и когнитивного дефицита [5, 7], которые рассматриваются как результат нарушения нейропластичности [8–10].

Описан ряд нейрохимических систем, вовлечённых в механизмы комплексного воздействия алкоголя на ЦНС, включая лиганд- и потенциал-зависимые ионные каналы, дофамин, серотонин, ГАМК, глутамат, опиоидные пептиды, эндоканнабиноиды, субстанция Р, орексин, аденозин и др. [5, 6]. Среди прочих систем, вовлечённых в данный процесс, особая роль уделяется нейротрофинам, которые являются важным звеном молекулярных механизмов, определяющих действие алкоголя и формирование зависимости [11, 12]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF, brain-

derived neurotrophic factor) является ключевым нейротрофином в данном контексте [13, 14]. BDNF проявляет нейрорегуляторные свойства и модулирует эффективность передачи импульса в существующих синапсах, а также вовлечён в формирование новых контактов между нейронами, а нарушения функционирования BDNF за счёт изменения его экспрессии или секреции ассоциированы с патологическими изменениями в функционировании нервной ткани и последующим нарушением поведения [15]. Экспериментальные данные, полученные в модельных системах, свидетельствуют о том, что BDNF может играть определяющую роль в нейропластических изменениях при развитии зависимости, которые, с одной стороны, могут определять собственно патологическое влечение к алкоголю, с другой стороны, могут быть вовлечены в механизмы развития морфологических нарушений, а также когнитивных и психоэмоциональных расстройств [7]. Алкогольная интоксикация и сопутствующее формирование зависимости сопровождаются изменением экспрессии BDNF в отделах головного мозга, что, по всей видимости, является основой функциональной активности BDNF в условиях развития зависимости и сопутствующих пластических изменений в ЦНС [12].

Манипуляция уровнем BDNF может оказывать влияние на интенсивность потребления этанола в условиях свободного выбора, а также проявления алкогольной абстиненции в эксперименте. Так, гетерозиготные мыши, нокаутированные по гену *Bdnf*^{+/-}, демонстрируют повышенное по сравнению с диким типом потребление алкоголя в условиях свободного выбора [16, 17]. Локальное снижение уровня BDNF в стриатуме посредством интерферирующих РНК приводит к увеличению уровня потребления этанола, тогда как инфузия BDNF в этот отдел мозга снижает потребление этанола [18]. Пребывание мышей в парах этанола в условиях прерывистого субхронического режима сопровождается снижением уровня белка BDNF в префронтальной коре мышей в период ранней абстиненции [19]. При этом локальное повышение BDNF в данной области в последующем снижает уровень потребляемого этанола в условиях свободного выбора [19]. Можно полагать, что BDNF в стриатуме и неокортексе контролирует переход от умеренного к чрезмерному потреблению алкоголя, что стимулирует развитие зависимости; таким образом, при умеренном потреблении уровень BDNF повышается и противодействует мотивации, а при чрезмерном, напротив, снижается [11, 14].

Цель настоящего обзора — проанализировать данные относительно участия BDNF в нейропластичности, а точнее в её нарушении, в условиях формирования зависимости от алкоголя. Будут представлены результаты, полученные в исследованиях на экспериментальных животных и клиническом материале.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Сигнальные каскады, опосредованные BDNF.

Согласно классическим представлениям, после связывания зрелого белка BDNF с рецептором TrkB, обладающим тирозинкиназной активностью, образуются гомодимеры рецептора, результатом чего является аутофосфорилирование, составляющее основу инициации нижележащих молекулярных событий [20–23]. Фосфорилирование TrkB приводит к связыванию и фосфорилированию адаптерного белка Shc. Shc, с одной стороны, иницирует каскад фосфоинозитид-3-киназа (PI3K, phosphoinositide 3-kinase)/протеинкиназа АКТ, с другой — повышает активность малых GTPаз семейства RAS, что в последующем может стимулировать митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK, mitogen activated protein kinase).

Каждому элементу внутриклеточного сигнального каскада, иницируемого рецептором TrkB, соответствует своя функция [22]. Сигнальный каскад PI3K/АКТ оказывает негативное влияние на развитие апоптоза, тем самым стимулируя выживаемость нейронов, а также модулирует синаптическую пластичность, опосредованную глутаматными рецепторами NMDA-подтипа. Стимуляцию протеинкиназы mTOR (mechanistic target of rapamycin kinase) посредством PI3K/АКТ связывают с белковым синтезом и изменениями в цитоскелете, которые лежат в основе роста и ветвления дендритов. Сигнальный каскад, включающий протеинкиназы каскада MAPK, важен для активации нижележащих транскрипционных факторов, например, CRE-связывающего белка CREB (cAMP-response element-binding protein), который обеспечивает экспрессию генов и последующий синтез белков цитоскелета, участвующих в синаптогенезе. Активация малых GTPаз семейства Rho, таких как Rac1 и Cdc42, стимулирует синтез актина и микротрубочек, иницируя рост отростков нейронов и поддержание долговременной потенциации.

В работах на культурах нейронов было продемонстрировано, что этанол способен влиять на функциональную активность запускаемых BDNF внутриклеточных сигнальных

каскадов. При культивировании нейронов стриатума в присутствии этанола отмечается активация TrkB, последующая активация протеинкиназ каскада MAPK и увеличение экспрессии препродинорфина [24]. С другой стороны, в гранулярных нейронах мозжечка в присутствии этанола снижается как базальный уровень, так и уровень индуцированной BDNF активной фосфорилированной формы протеинкиназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK, extracellular signal-regulated kinase), что свидетельствует о снижении активности каскада MAPK [25]. Также в гранулярных нейронах мозжечка этанол тормозит вызванную обработкой BDNF активацию каскада PI3K/АКТ, протеинкиназы JNK (Jun N-terminal kinase) и транскрипционного фактора AP-1 (activating protein-1) [26]. В культуре фетальных пирамидных нейронов гиппокампа крыс этанол увеличивает площадь поверхности конусов роста аксонов, при этом отмечается снижение BDNF-зависимой активации малых GTPаз Rac1 и Cdc42, вовлечённых в реализацию роста аксонов [27].

Морфологические нарушения, развитие тревожно-подобного фенотипа и BDNF. Нокаут *Bdnf* в ЦНС не сопровождается сокращением числа нейронов, но приводит к снижению плотности шипиков дендритов и ветвления дендритов [28, 29]. BDNF обеспечивает рост шипиков дендритов [30], тем самым регулируя синаптогенез и функционирование зрелых нейронных сетей. В ряде работ описана ассоциация морфологических изменений в ЦНС после субхронической алкогольной интоксикации с развитием тревожно-подобных нарушений поведения и активностью сигнальных каскадов, иницируемых BDNF [31–35].

В результате потребления раствора этанола в качестве единственного источника жидкости на протяжении 21 дня у крыс развивается зависимость и тревожно-подобные расстройства поведения в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» в период ранней абстиненции, что сопровождается снижением содержания мРНК, белка BDNF и числа клеток, экспрессирующих BDNF, в гиппокампе и прилежащем ядре, а также ультраструктурными изменениями синапсов в данных отделах, включая увеличение ширины синаптической щели, снижение толщины областей постсинаптической плотности и кризисы синапсов [31].

Этанол при остром системном введении оказывает анксиолитическое действие на крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», увеличивает содержание BDNF и белка Arc,

связанного с цитоскелетом и регулируемого активностью (activity regulated cytoskeleton associated protein), а также плотность шипиков дендритов в центральной и медиальной амигдале [32]. Через 24 часа после отмены потребления раствора алкоголя в составе сбалансированной жидкой диеты Либер–ДеКарли на протяжении 15 дней, напротив, отмечается снижение уровня белков BDNF и Arc, а также активных фосфорилированных форм протеинкиназы ERK и транскрипционных факторов Elk и CREB, снижение плотности шипиков дендритов в центральной и медиальной амигдале и развитие тревожно-подобного фенотипа, согласно результатам теста «приподнятый крестообразный лабиринт» [32]. BDNF при инфузии в центральную амигдалу при ранней абстиненции нормализует содержание Arc, активных фосфорилированных форм протеинкиназы ERK, транскрипционных факторов Elk и CREB, а также оказывает анксиолитическое действие [32]. Активация гистондеацетилаз является причиной снижения экспрессии BDNF и Arc, и, как следствие, развития дефицита дендритогенеза в центральной и медиальной амигдале, а также тревожно-подобного фенотипа в период ранней абстиненции через 24 часа после отмены потребления раствора этанола в составе сбалансированной жидкой диеты Либер–ДеКарли на протяжении 15 дней [33]. Кроме того, линия крыс, предпочитающих алкоголь, характеризуется врождённым тревожно-подобным фенотипом, дефицитом экспрессии BDNF и Arc, а также сниженной плотностью шипиков дендритов в центральной амигдале по сравнению с крысами, отвергающими этанол [34]. Острое системное воздействие этанола у линии крыс, предпочитающих, но не отвергающих алкоголь, снижает тревожно-подобное поведение в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт» и «светлая/темная камера», увеличивает содержание BDNF и Arc, а также плотность шипиков дендритов в центральной и медиальной амигдале [34]. В основе уменьшения экспрессии BDNF и Arc у линии крыс, предпочитающих алкоголь, лежит снижение уровня ацетилированного гистона H3 в положениях K9 и K19, опосредованное увеличением активности гистондеацетилазы HDAC2 [35]. Таким образом, согласно гипотетической модели, основанной на серии работ под руководством S.C. Pandey [32–35], BDNF-зависимая экспрессия Arc за счёт влияния на каскад ERK/CREB/Elk играет роль в изменении морфологии синапсов в амигдале, что лежит в основе развития тревожно-подобного поведения в контексте действия

алкоголя. При этом экспрессия амигдаларного BDNF под действием алкоголя регулируется эпигенетически на уровне гистонного кода посредством гистондеацетилаз.

Когнитивные нарушения и BDNF. Хроническая алкогольная интоксикация нередко связана с развитием когнитивного дефицита, формирование которого может быть ассоциировано с BDNF. В гиппокампе мышей потребление раствора этанола в условиях свободного выбора на протяжении 3 недель приводит к снижению уровня метилированной ДНК в регуляторных областях гена *Bdnf*, а также активации сигнальных каскадов, опосредованных TrkB, в частности, отмечается увеличение уровня активных (фосфорилированных) протеинкиназ ERK и AKT, а также транскрипционного фактора CREB [36]. Изменения активности каскадов, инициируемых BDNF, сопровождалось нарушениями формирования обучения и памяти в тестах «выработка условно-рефлекторной реакции страха» и «узнавание нового объекта» [36]. Таким образом, в гиппокампе так же, как и в амигдале, экспрессия BDNF в условиях воздействия алкоголя детерминирована эпигенетически, при этом в данном отделе содержание BDNF ассоциировано с когнитивным дефицитом. Основываясь на своих результатах, Stragier et al. [36] делают заключение, что повышение экспрессии BDNF и, как результат, активности соответствующих сигнальных каскадов в гиппокампе, носит реактивный характер и противодействует нарушениям когнитивных функций в условиях потребления алкоголя. С другой стороны, у крыс, потреблявших алкоголь в условиях свободного выбора, наблюдается пониженный уровень BDNF в плазме крови и мРНК *Bdnf* в гиппокампе, при этом уровень BDNF коррелирует с изменениями в формировании памяти в тесте «узнавание нового объекта» [37]. В частности, выявлена положительная корреляция между уровнем BDNF в плазме и временем обследования знакомого объекта, тогда как между уровнем мРНК *Bdnf* в гиппокампе и индексом дискриминации выявлена отрицательная корреляция [37]. Кроме того, влияние некоторых препаратов на когнитивные способности может быть опосредовано BDNF. Так, было показано, что введение аналога пептида тафтсина селанка, проявляющего анксиолитические и ноотропные свойства, в период абстиненции после 30 недель потребления алкоголя увеличивает индекс дискриминации в тесте «узнавание нового объекта», а также препятствует этанол-индуцированному повышению уровня BDNF во фронтальной коре и гиппокампе [38].

Функциональная активность синапсов и BDNF. BDNF, модулируя функционирование синапсов, имеет критическое значение в регуляции проведения нервного импульса. Пептид BDNF активно транспортируется к терминалям аксонов и секретируется в синаптическую щель после деполяризации мембраны [39, 40]. Модуляция передачи нервного импульса осуществляется пресинаптически за счёт влияния на эффективность высвобождения нейротрансмиттеров [41] либо постсинаптически посредством усиления действия нейротрансмиттеров с последующим изменением функциональности соответствующих рецепторов [42]. Для реализации данных механизмов влияния на передачу нервного импульса требуется связывание BDNF с рецептором TrkB, который представлен как на пре-, так и на постсинаптической мембранах.

В пирамидных нейронах поля гиппокампа CA3 BDNF стимулирует спонтанные постсинаптические токи, опосредуемые рецепторами ГАМК-А, при этом данный процесс зависит от активности потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа. Было установлено, что воздействие паров этанола на неонатальных крыс в герметичной камере, а также обработка срезов поля гиппокампа CA3 этанолом блокируют способность BDNF стимулировать долговременную потенциацию, опосредованную ГАМК-А рецепторами, за счёт ингибирования потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа [43]. В срезах гиппокампа и неокортекса мышей BDNF стимулирует постсинаптические токи в пирамидных нейронах, опосредованные NMDA-, но не AMPA-рецепторами, однако обработка срезов этанолом блокирует эффект BDNF [44].

При ранней абстиненции после прерывистого доступа к 20%-ному раствору этанола в режиме свободного выбора в течение 3 недель у мышей, согласно тестам «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт», отмечалось развитие тревожно-подобного фенотипа. Это сопровождалось усилением передачи нервного импульса, опосредованного глутаматом, в пирамидных нейронах базолатеральной амигдалы, о чём свидетельствовало увеличение частоты спонтанных возбуждающих постсинаптических токов в соответствующих срезах [45]. Однократное системное введение миметика BDNF 7,8-дигидроксифлавона (7,8-ДГФ) в период отмены алкоголя ослабляло как тревожно-подобное поведение, так и возбудимость пирамидных нейронов в базолатеральной амигдале, тогда как ингибитор тирозинкиназной активности K252a предотвра-

щал эффект 7,8-ДГФ [45]. Данные результаты свидетельствуют о том, что стимуляция TrkB посредством BDNF может ослаблять проявления отмены алкоголя за счёт нормализации активности нейронов в амигдале. Тем не менее системное введение 7,8-ДГФ на протяжении реализации модели прерывистого доступа к 20%-ному раствору этанола в режиме свободного выбора в течение 6 недель незначительно влияло на тревожно-подобное поведение при ранней абстиненции у крыс, согласно тестам «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» [46]. По всей видимости, влияние активации TrkB с помощью 7,8-ДГФ на поведенческие проявления алкогольной абстиненции (в данном случае – развитие тревожно-подобного фенотипа) может зависеть от вида экспериментальных животных, длительности потребления алкоголя, а также режима введения 7,8-ДГФ.

Нейрогенез и BDNF. Потребление этанола может влиять на нейрогенез в зрелом возрасте, как стимулируя пролиферацию клеток предшественников нейронов [47], так и тормозя её [48, 49], что, видимо, зависит от модели потребления алкоголя и временной точки исследования в процессе реализации интоксикации. Учитывая, что BDNF вовлечён в механизмы нейрогенеза [50], логично полагать, что этанол и BDNF могут взаимодействовать при нарушениях данных процессов.

Потребление раствора этанола в условиях свободного выбора на протяжении 3 недель приводит к увеличению экспрессии мРНК и белка BDNF, а также числа клеток, экспрессирующих BDNF, в гиппокампе мышей. В основе этого лежат посттрансляционные модификации гистонов в регуляторных областях гена, которые сопровождаются увеличением выживаемости и дифференцировки клеток в субгранулярной зоне зубчатой фасции [51]. При этом введение антагониста рецептора TrkB (ANA-12) в период предоставления свободного выбора между раствором этанола и водой, не оказывая влияния на потребление алкоголя, подавляет нейрогенез, сопровождающий потребление алкоголя, что может свидетельствовать о компенсаторной роли BDNF в данном контексте [51]. При острой отмене хронического прерывистого доступа к парам этанола в герметичной камере на протяжении 7 недель на фоне увеличения числа пролиферирующих клеток регистрируется увеличение содержания белка BDNF и активной фосфорилированной формы TrkB в гиппокампе, тогда как при длительной абстиненции на протяжении 3 недель отмечается снижение экспрессии BDNF

Таблица 1. Взаимосвязь BDNF и проявлений нейропластичности в условиях воздействия этанола в модельных системах

Вид, линия, пол	Модель потребления алкоголя	Временная точка	Отдел мозга	Показатели	Взаимосвязь с BDNF	Источник
Крысы Sprague-Dawley, самцы	3 → 9%-ный раствор, 21 день, единственный источник жидкости	ранняя абстиненция (48 часа)	гиппокамп, прилежащее ядро	экспрессия BDNF ↓; ширина синаптической щели ↑; толщина областей постсинаптической плотности ↓; кривизна синапсов ↓	косвенная взаимосвязь с BDNF	[31]
Крысы Sprague-Dawley, самцы	9%-ный раствор, 15 дней, жидкая диета Либер–ДеКарли	ранняя абстиненция (24 часа)	центральная и медиальная амигдала	экспрессия BDNF ↓; экспрессия Arc ↓; фосфорилированные формы ERK, Elk и CREB ↓; плотность шипиков дендритов ↓; тревожно-подобное поведение ↑	прямая взаимосвязь с BDNF в отношении экспрессии и поведения; инфузия BDNF в центральную амигдалу нормализует экспрессию Arc, содержание фосфорилированных ERK, Elk и CREB, а также проявляет анксиолитическое действие	[32]
Мыши, C57BL/6J, самцы	3 → 10%-ный раствор, 21 день, постоянный доступ и свободный выбор — 2 поилки	острая отмена	гиппокамп	экспрессия BDNF ↑; фосфорилированные формы ERK, AKT CREB ↑; обучение и память ↓	прямая взаимосвязь с BDNF в отношении экспрессии; системное введение антагониста TrkB ANA-12 нормализует содержание фосфорилированных форм ERK, AKT CREB	[36]
Крысы, Wistar, самцы	5, 10 и 20%-ный раствор, 28 дней, постоянный доступ и свободный выбор — 4 поилки	отсроченная абстиненция (7 дней)	гиппокамп	экспрессия BDNF ↓; фосфорилированная форма ERK2 ↓; память ↓	косвенная взаимосвязь с BDNF	[37]
Крысы, беспородные, самцы	10%-ный раствор, 30 недель, единственный источник жидкости	отсроченная абстиненция (7 дней)	фронтальная кора, гиппокамп	экспрессия BDNF ↑; память ↓	косвенная взаимосвязь с BDNF; введение селанка в период абстиненции увеличивает индекс дискриминации в тесте «узнавание нового объекта» и препятствует этанол-индуцированному повышению уровня BDNF	[38]
Мыши, C57BL/6J, самцы	20%-ный раствор, 21 день, прерывистый доступ и свободный выбор — 2 поилки	ранняя абстиненция (48 часов)	базолатеральная амигдала	частота спонтанных возбуждающих постсинаптических токов ↑; тревожно-подобное поведение ↑	прямая взаимосвязь с BDNF; системное введение миметика BDNF 7,8-дигидрокси-флавона (7,8-ДГФ) ослабляло тревожно-подобное поведение и возбудимость пирамидных нейронов	[45]

Таблица 1 (продолжение)

Вид, линия, пол	Модель потребления алкоголя	Временная точка	Отдел мозга	Показатели	Взаимосвязь с BDNF	Источник
Мыши, C57BL/6J, самцы	3 → 10%-ный раствор, 21 день, постоянный доступ и свободный выбор — 2 поилки	острая отмена	гиппокамп	экспрессия BDNF ↑; нейрогенез ↑	прямая взаимосвязь с BDNF; системное введение антагониста TrkB ANA-12 подавляет нейрогенез	[51]
Крысы, Wistar, самцы	пары этанола, 7 недель, прерывистый доступ	острая отмена (3 часа)	гиппокамп	экспрессия BDNF ↑; фосфорилированная форма TrkB ↑; нейрогенез ↑	косвенная взаимосвязь с BDNF; при отсроченной абстиненции (3 недели) нормализация показателей	[52]
Крысы, Long-Evans, самки	8 г/кг в сутки, 4 дня, интра-гастральная инфузия	ранняя абстиненция (8 часов)	гиппокамп	экспрессия BDNF ↓; нейрогенез ↓	косвенная взаимосвязь с BDNF	[53]
Крысы Sprague-Dawley, самцы	10%-ный раствор, 12 дней, ограниченный доступ (30 минут темная фаза суток), свободный выбор — 2 поилки	отсроченная абстиненция (7 дней)	гиппокамп	экспрессия BDNF ↓; фосфорилированная форма TrkB ↓; нейрогенез ↓; депрессивно-подобное поведение ↑	прямая взаимосвязь с BDNF; системное введение миметика BDNF 7,8-дигидрокси-флавона (7,8-ДГФ) нормализовало экспрессию BDNF и нейрогенез, а также ослабляло депрессивно-подобное поведение	[54]

Примечание. Направление изменений: ↑ — повышение; ↓ — снижение, повышение концентрации этанола от → до.

и нейрогенеза в гиппокампе до контрольных значений [52].

В некоторых работах отмечается специфичность нарушений нейрогенеза в ответ на воздействие алкоголя в зависимости от пола. У самок, но не самцов крыс при ранней абстиненции после интоксикации этанолом с помощью интрагастрального зонда в дозе 8 г/кг в сутки на протяжении 4 дней отмечается снижение числа гранулярных нейронов в зубчатой фасции гиппокампа, а также снижение белка BDNF в дорзальном гиппокампе, что ассоциировано с нарушением пространственной памяти в тесте «водный лабиринт Морриса» [53]. Снижение числа пролиферирующих клеток-предшественников нейронов и незрелых нейронов в зубчатой фасции гиппокампа мышей при отсроченной отмене после потребления алкоголя в течение 28 дней в условиях свободного выбора совпадало с развитием депрессивно-подобного фенотипа [49]. В исследовании

Briones и Woods [54] продемонстрировано, что в основе данного процесса может лежать дефицит гиппокампального BDNF. Так, потребление этанола в режиме свободного выбора, который предоставлялся на протяжении 12 дней на 30 минут в темную фазу суток, сопровождается выраженной ангедонией и развитием депрессивно-подобного поведения, снижением выживаемости и дифференцировки клеток-предшественников нейронов в зубчатой фасции гиппокампа, а также снижением уровня белка BDNF и активной формы TrkB в гиппокампе в период абстиненции [54]. При этом системное введение миметика BDNF (7,8-ДГФ) на протяжении предоставления выбора между раствором этанола и водой, не оказывая влияния на потребление алкоголя, нивелировало нарушения поведения и нейрогенеза, а также нормализовало содержание BDNF и активной формы TrkB в гиппокампе [54].

Таким образом, эксперименты *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что воздействие алкоголя сопровождается нарушением нейропластических процессов. При этом стимуляция сигнальных каскадов, опосредованных BDNF, во всех случаях сопровождается положительным эффектом, нивелирующим установленное нарушение, независимо от того, снижается его уровень в конкретном отделе мозга или повышается в условиях воздействия алкоголя. Данное утверждение также справедливо и для части экспериментов, в которых выявлена феноменологическая взаимосвязь нарушения нейропластичности с изменением содержания BDNF; эти работы демонстрируют корреляционные отношения, в которых повышение уровня BDNF связано с позитивной динамикой в отношении нарушений нейропластичности и наоборот. Данные литературы относительно взаимосвязи BDNF и проявлений нейропластичности в условиях воздействия этанола, полученные в экспериментах на грызунах, суммированы в табл. 1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Анализ экспериментальных данных, полученных в ходе клинических исследований пациентов с патологической зависимостью от алкоголя, показывает потенциальную значимость показателей, характеризующих BDNF как биомаркер течения собственно злоупотребления алкоголем и прогноза восстановления в период воздержания [7, 55, 56]. Фокус исследований, представленных ниже, нацелен на взаимосвязь генетических особенностей строения гена *BDNF* и концентрации периферического BDNF с макроструктурными изменениями в головном мозге, аффективными нарушениями и когнитивным дефицитом в контексте зависимости от алкоголя.

Связь BDNF с морфологическими нарушениями. Наиболее изученным полиморфным локусом гена *BDNF* является rs6265. Данный полиморфизм представляет собой однонуклеотидную замену G → A в транслируемой части гена *BDNF*, что приводит к замене валина на метионин в положении 66 (Val66Met) в про-доме белка. Присутствие аллеля Met снижает секрецию белка при деполяризации нейронов, при этом данный белок отсутствует в секреторных гранулах и синапсах [57]. Согласно данным MPT, здоровые носители аллеля Met характеризуются меньшим объемом и сниженной функциональной активностью гиппокампа и префронталь-

ной коры, а также нарушением формирования памяти [58, 59].

В экспериментальных работах на трансгенных мышях продемонстрирована значимость данного полиморфизма в контексте потребления алкоголя и связанных с этим последствий. Так, трансгенные мыши с гомозиготным генотипом Met68Met (замена Val68Met в гене *Bdnf* мыши эквивалентна замене Val66Met в гене *BDNF* человека) демонстрируют повышенное потребление раствора алкоголя в модели прерывистого доступа в условиях свободного выбора по сравнению с диким типом Val68Val [60]. При этом оверэкспрессия дикого типа BDNF Val68Val в префронтальной коре или системное введение агониста рецепторов TrkB (LM22A-4) снижало потребление алкоголя у данных мышей [60]. С другой стороны, показано, что самки, но не самцы трансгенных мышей, несущих гомозиготный генотип Val66Val гена *BDNF* человека, проявляют большую импульсивность и потребляют больше алкоголя в оперантной модели по сравнению с носителями генотипа Met66Met [61]. Кроме того, трансгенные мыши с гомозиготным генотипом Met68Met, которые пренатально и в раннем постнатальном периоде подвергались действию паров этанола в герметической камере, характеризуются снижением объема слоя пирамидных нейронов в поле гиппокампа CA1 [62]; при этом для данных мышей характерно увеличение объема только субрегиона stratum radiatum поля гиппокампа CA1 [63].

Ряд полиморфных локусов гена *BDNF*, а также периферический уровень BDNF связаны со структурно-функциональными изменениями ЦНС, выявляемыми с помощью MPT у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Объем гиппокампа у зависимых от алкоголя пациентов достоверно ниже по сравнению со здоровыми, при этом носительство гомозиготного генотипа Val66Val полиморфизма rs6265 ассоциировано с тенденцией к восстановлению объема гиппокампа в период воздержания на протяжении 7 месяцев [64]. Более того, изменения объема гиппокампа у носителей генотипа Val66Val, но не у носителей аллеля Met, демонстрировали положительные корреляции с выраженностью зрительно-пространственной памяти [64]. Полиморфизм rs6265 связан с региональной спецификой восстановления объема неокортекса во время воздержания от алкоголя. Носители гомозиготного генотипа Val66Val демонстрируют увеличение объема серого вещества в затылочной доле после 5 недель воздержания, тогда как у носителей

гетерозиготного генотипа Val66Met наблюдается увеличение белого вещества в лобной доле и тенденция к увеличению в теменной и височной долях [65]. В подкорковых областях также отмечалась региональная специфика: объём серого вещества в таламусе увеличивался только у носителей гомозигот Val66Val, тогда как общий объём мозжечка и ствола мозга увеличивался только у носителей гетерозигот Val66Met [65]. Кроме того, в общей популяции, включающей как носителей гомозиготного генотипа Val66Val, так и гетерозиготного генотипа Val66Met, изменения корковых и подкорковых объёмов серого вещества образовывали положительные корреляции с восстановлением когнитивных способностей, оценённых с помощью батареи нейрокогнитивных шкал [65]. С другой стороны, полиморфизмы в гене *BDNF* могут быть и не связаны с морфологическими нарушениями в головном мозге. Так, у лиц подросткового возраста с алкогольной зависимостью не было выявлено связи rs6265 и объёма структур ЦНС [66]. Кроме того, у лиц с зависимостью от алкоголя показатели, характеризующие BDNF, могут быть связаны с активностью отделов мозга, что продемонстрировано с помощью функциональной МРТ. Согласно компонентному анализу, набор из 15 полиморфизмов в гене *BDNF*, включая rs6265, и 20 полиморфизмов в гене транскрипционного фактора *CREB* связан со стимул-зависимой гиперактивацией теменной доли и задней поясной извилины у пьющих лиц с наиболее выраженной зависимостью [67]. У лиц с алкогольной зависимостью пониженный уровень BDNF в плазме ассоциирован с нарушением функциональной связи между амигдалой и префронтальной корой [68]. Кроме того, низкий уровень BDNF и сниженная функциональная связь между этими отделами мозга в состоянии тревоги при ожидании шока (пропускание раздражающего электрического тока) связаны с большим количеством эпизодов потребления алкоголя и ранним началом злоупотребления [68].

Связь BDNF с аффективными и когнитивными нарушениями. Структурные изменения в ЦНС, вызванные чрезмерным потреблением алкоголя, сопряжены с развитием тревожности, а также расстройств настроения и когнитивных способностей, при этом данные нарушения могут быть ассоциированы с параметрами, которые характеризуют BDNF.

У лиц с зависимостью от алкоголя в состоянии воздержания (без признаков синдрома отмены) концентрация BDNF в сыворотке крови положительно коррелировала с уровнем

ситуативной тревожности по шкале Спилбергера (STAI, State-Trait Anxiety Inventory) [69]. Примечательно, что взаимосвязь между аффективными расстройствами, показателями, которые характеризуют BDNF, и потреблением алкоголя выявляется даже при отсутствии зависимости. Так, здоровые лица-носители аллеля Met полиморфизма rs6265 без клинически выраженной зависимости от алкоголя являются более тревожными, согласно шкале Либовица, для оценки симптомов социальности (LSAS, Liebowitz Social Anxiety Scale) при стресс-тесте и потребляют больше алкоголя по сравнению с носителями генотипа Val66Val [70].

В период абстиненции (2–4 дня отмены) концентрация BDNF в сыворотке крови у лиц с зависимостью от алкоголя, независимо от коморбидной депрессии, была ниже по сравнению со здоровыми [71]. При этом выявленные отрицательные корреляции между концентрацией BDNF и суммой баллов по шкале оценки ангедонии Снайта–Гамильтона (SHAPS, Snaith–Hamilton Pleasure Scale) свидетельствовали, что чем меньше концентрация BDNF, тем больше выражена ангедония. Согласно результату множественной регрессии, концентрация BDNF совместно с полом и возрастом являются предиктором ангедонии [71]. Показано, что низкий уровень BDNF в сыворотке крови связан со злоупотреблением алкоголем, расстройствами настроения и полиморфизмами в гене *BDNF*. Посредством регрессионного анализа было показано, что 4 фактора, включая уровень γ -глутамилтранспептидазы, носительство Met-аллеля полиморфизма rs6265 в гене *BDNF*, количество предыдущих детоксикаций и эпизодов депрессии (но не коморбидной клинически подтверждённой депрессии) могут предсказать концентрацию BDNF в сыворотке крови как при поступлении в стационар, так и спустя 6 месяцев воздержания [55]. Тем не менее изменения периферического уровня BDNF могут и не ассоциироваться с тревожностью или расстройствами настроения. Так, пониженный уровень BDNF в плазме крови у зависимых от алкоголя пациентов, проходящих терапию, не коррелировал с уровнем ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера или выраженностью депрессии по шкале Бека (BDI, Beck's Depression Inventory) [72].

На корейской популяции выявлена положительная корреляция между концентрацией BDNF в плазме крови пациентов с зависимостью от алкоголя, воздерживающихся от алкоголя по меньшей мере неделю, и когнитивными

способностями по шкале CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) [73]. У лиц с алкогольной зависимостью, воздерживающихся от алкоголя по меньшей мере 4 недели, уровень BDNF в плазме понижен по сравнению со здоровым контролем, при этом были выявлены положительные корреляции между уровнем BDNF в плазме крови

и когнитивными способностями, оценёнными с помощью батареи тестов для оценки лобной дисфункции (FAB, frontal assessment battery) [37]. У лиц с зависимостью от алкоголя, не употребляющих алкоголь 4 месяца и демонстрирующих выраженный дефицит когнитивных способностей, установленным на основе батареи тестов FAB и опросника для диагностики

Таблица 2. Взаимосвязь BDNF и клинических последствий зависимости от алкоголя

Потребление алкоголя	Показатель BDNF	Морфологический/клинический показатель	Взаимосвязь с BDNF	Источник
Воздержание, 7 месяцев	Носительство генотипа Val66Val rs6265	объём гиппокампа; зрительно-пространственная память	восстановление объема гиппокампа; положительная корреляция восстановления объема гиппокампа и улучшения зрительно-пространственной памяти	[64]
Воздержание, 5 недель	носительство генотипа Val66Val rs6265	объём серого вещества затылочной доли и таламусе	увеличение объёма серого вещества в затылочной доле неокортекса и таламусе	[65]
	носительство генотипа Val66Met rs6265	объём белого вещества лобной доли; общий объём мозжечка и ствола мозга	увеличение объёма белого вещества лобной доли неокортекса и общего объёма мозжечка и ствола мозга	
Текущая зависимость от алкоголя, воздержание, ≥ 24 часа	концентрация BDNF в плазме	функциональная связь амигидала-медиальная префронтальная кора	пониженный уровень BDNF в плазме крови ассоциирован с нарушением функциональной связи между амигдалой и медиальной префронтальной корой при состоянии тревоги во время ожидания шока (пропускание раздражающего электрического тока) во время процедуры функциональной МРТ; данные показатели связаны с большим количеством эпизодов потребления алкоголя за последние 60 дней и более ранним началом злоупотребления	[68]
Текущая зависимость от алкоголя, без воздержания	концентрация BDNF в сыворотке	тревожность по шкале Спилбергера	установлена положительная корреляция между концентрацией BDNF в сыворотке крови и уровнем ситуативной тревожности по шкале Спилбергера	[69]
Абстиненция, 2–4 дня	концентрация BDNF в сыворотке	ангедония по шкале Снайта–Гамильтона	установлена отрицательная корреляция концентрации BDNF в сыворотке крови и суммы баллов по шкале оценки ангедонии Снайта–Гамильтона; согласно множественной регрессии, концентрация BDNF совместно с полом и возрастом являются предиктором ангедонии	[71]

Таблица 2 (продолжение)

Потребление алкоголя	Показатель BDNF	Морфологический/клинический показатель	Взаимосвязь с BDNF	Источник
Воздержание, 6 месяцев	концентрация BDNF в сыворотке; носительство аллеля Met rs6265	γ-глутамилтранспептидаза в сыворотке; количество детоксикаций и эпизодов депрессии	регрессионный анализ показал, что уровень γ-глутамилтранспептидазы, носительство Met-аллеля полиморфизма rs6265 в гене <i>BDNF</i> ; количество предыдущих детоксикаций и эпизодов депрессии могут предсказать концентрацию BDNF в сыворотке крови как при поступлении в стационар, так и спустя 6 месяцев воздержания	[55]
Воздержание, ≥ 7 дней	концентрация BDNF в плазме	когнитивные способности, CERAD	положительная корреляция между концентрацией BDNF в плазме крови и когнитивными способностями с помощью шкалы CERAD	[73]
Воздержание, ≥ 4 недели	концентрация BDNF в плазме	когнитивные способности, батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB, frontal assessment battery)	положительные корреляции между уровнем BDNF в плазме крови и когнитивными способностями согласно батарее тестов FAB	[37]
Воздержание, 4 месяца	концентрация BDNF в плазме	когнитивные способности, батарея тестов FAB и MFE (memory failures of everyday)	согласно логистической регрессии, оценка концентрации BDNF в плазме крови может дискриминировать лиц с выраженным дефицитом когнитивных способностей и лиц без дефицита	[74]
Воздержание, 3 недели	концентрация BDNF в сыворотке	когнитивные способности, Монреальская когнитивная шкала	согласно регрессионному анализу, концентрация BDNF в сыворотке крови может быть предиктором когнитивных способностей	[76]

нарушения памяти MFE (memory failures of everyday), концентрация BDNF в плазме крови значительно ниже по сравнению с лицами без дефицита [74]. Согласно логистической регрессии, оценка концентрации BDNF в плазме крови может быть использована для выявления лиц с выраженным дефицитом когнитивных способностей и лиц без дефицита [74]. Было установлено, что у пациентов, зависящих как от кокаина, так и от алкоголя и прошедших курс детоксикации, уровень мРНК *BDNF* в лейкоцитах был повышен, а данный показатель в объединённой популяции может предсказать выраженность когнитивных нарушений по результатам батареи тестов для оценки лобной дисфункции FAB [75]. Спустя 3 недели воздержания в условиях стационара концентрация BDNF в сыворотке крови ассоциирована с суммой баллов по Монреальской когнитивной шкале (MoCA, Montreal Cognitive Assessment) [76]. Тем не менее показатели, ха-

рактеризующие BDNF, могут быть и не связаны с когнитивными способностями в условиях потребления алкоголя. Так, в китайской популяции не было установлено связи между злоупотреблением алкоголя или уровнем BDNF в сыворотке крови с когнитивными способностями, оценёнными с помощью повторяемой батареи для оценки нейропсихологического статуса (RBANS, repeatable battery for the assessment of neuropsychological status) [77].

Таким образом, результаты клинических исследований демонстрируют, что показатели, характеризующие систему BDNF, связаны с последствиями алкогольной зависимости. Так, полиморфизм rs6265 может характеризовать специфику морфологических перестроек в ЦНС, а концентрация BDNF в периферической крови коррелирует с уровнем тревожности и депрессивности, а также выраженностью когнитивных нарушений. Кроме того, полиморфизм rs6265 и концентрация BDNF в

периферической крови могут предсказать динамику таких нарушений. Тем не менее некоторая разнородность данных в настоящее время препятствует однозначному заключению об использовании данных показателей в качестве биомаркеров, прогностических или диагностических критериев. Результаты конкретных клинических исследований представлены в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных позволяет заключить, что при формировании алкогольной зависимости происходят изменения уровня BDNF, по всей видимости, зависящие от структуры ЦНС и способа алкоголизации. Эти изменения могут приводить к специфическим структурным перестройкам нейронов и развитию поведенческих нарушений, тогда как прямое или опосредованное повышение локального уровня BDNF сопровождается обратной динамикой нарушений. В клинике алкогольной зависимости повышение периферического уровня BDNF также в целом связано с благоприятным прогнозом относительно последствий хронической интоксикации в контексте нейропластичности. Тем не менее экспериментальный материал не проясняет, является ли адаптивный процесс структурной и функциональной пластичности, опосредованной BDNF, фактором, который провоцирует развитие зависимости и её последствий, или представляет собой результат реализации компенсаторных механизмов в ответ на хроническое воздействие избыточных концентраций алкоголя [7]. Судя по всему, в зависимости от контекста (отдел мозга, паттерн потребления алкоголя, длительность интоксикации) опосредованная BDNF нейропластичность может являться как патологической, так и адаптивной. Так, основываясь на данных работ под руководством S.C. Pandey [32–35], недостаток BDNF в условиях воздействия алкоголя может являться причиной фенотипического дефицита, тогда как, согласно Stragier et al. [36, 51], повышение уровня BDNF при потреблении алкоголя является звеном компенсаторного механизма, призванного противодействовать нарушениям фенотипа.

Несмотря на определённый прогресс в изучении роли BDNF в нарушении нейропластических процессов, вызванных воздействи-

ем алкоголя, исследования в данной области далеки от завершения. В связи с этим можно выделить актуальные направления будущих исследований.

- Какие нейрохимические системы работают согласовано с BDNF? Поскольку BDNF не является прямой молекулярной мишенью алкоголя [4], необходимо установить механизмы изменения экспрессии BDNF и его функционирования в контексте развития зависимости. Кроме того, важно понять, на какие молекулярные мишени воздействует сам BDNF в условиях воздействия алкоголя.

- Детерминирует ли BDNF чувствительность к действию алкоголя? Склонность к развитию зависимости от алкоголя и связанных с этим адаптивных процессов гетерогенна в популяции. Необходимо установить, какие биологические факторы, связанные напрямую или опосредованно с функционированием BDNF, могут предопределять нарушения нейропластичности при комплексном воздействии алкоголя на ЦНС. Ответ на этот вопрос позволил бы персонализировать профилактику и коррекцию патологического процесса, связанного со злоупотреблением алкоголем.

Представляется, что ответы на эти вопросы в будущем обеспечат внедрение фармакологических и немедикаментозных средств, способных влиять на активность системы BDNF, тем самым нормализуя aberrантную пластичность в уязвимых отделах мозга при зависимости от алкоголя.

Вклад авторов. Д.И. Перегуд — концепция, написание первичного текста; Д.И. Перегуд, В.Ю. Баронец, Н.Н. Теребилина — поиск и анализ данных литературы; Н.В. Гуляева — концепция, окончательное редактирование статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Изучение патогенетических механизмов формирования зависимости от психоактивных веществ с использованием генетических, биохимических, иммунологических, нейрофизиологических и нейрокогнитивных подходов» (рег. № 121041300174-8).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Киржанова В. В., Григорова Н. И., Бобков Е. Н., Киржанов В. Н., Сидорюк О. В. (2021) *Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2019-2020 годах: Аналитический обзор*, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва.
2. Сошников С. С., Стародубов В. И., Халтурина Д. А., Власов В. В., Обухова О. В., Идрисов Б. Т. (2020) Бремя последствий от употребления психоактивных веществ в Российской Федерации, *Неврол. Вестник*, **52**, 49-54, doi: 10.17816/nb18975.
3. Egervari, G., Siciliano, C. A., Whiteley, E. L., and Ron, D. (2021) Alcohol and the brain: from genes to circuits, *Trends Neurosci.*, **44**, 1004-1015, doi: 10.1016/j.tins.2021.09.006.
4. Abrahao, K. P., Salinas, A. G., and Lovinger, D. M. (2017) Alcohol and the brain: neuronal molecular targets, synapses, and circuits, *Neuron*, **96**, 1223-1238, doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.032.
5. Gilpin, N. W., and Koob, G. F. (2008) Neurobiology of alcohol dependence: focus on motivational mechanisms, *Alcohol Res. Health*, **31**, 185-195.
6. Gass, J. T., and Olive, M. F. (2012) Neurochemical and neurostructural plasticity in alcoholism. *ACS Chem. Neurosci.*, **3**, 494-504, doi: 10.1021/cn300013p.
7. Ceballos, N., and Sharma, S. (2016) Risk and resilience: the role of brain-derived neurotrophic factor in alcohol use disorder, *AIMS Neuroscience*, **3**, 398-432, doi: 10.3934/Neuroscience.2016.4.398.
8. Kalueff, A. V. (2007) Neurobiology of memory and anxiety: from genes to behavior, *Neural Plast.*, **2007**, 78171, doi: 10.1155/2007/78171.
9. Bannerman, D. M., Sprengel, R., Sanderson, D. J., McHugh, S. B., Rawlins, J. N., Monyer, H., and Seeburg, P. H. (2014) Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety, *Nat. Rev. Neurosci.*, **15**, 181-192, doi: 10.1038/nrn3677.
10. Rădulescu, I., Drăgoi, A. M., Trifu, S. C., and Cristea, M. B. (2021) Neuroplasticity and depression: rewiring the brain's networks through pharmacological therapy (review), *Exp. Ther. Med.*, **22**, 1131, doi: 10.3892/etm.2021.10565.
11. Ron, D., and Barak, S. (2016) Molecular mechanisms underlying alcohol-drinking behaviours, *Nat. Rev. Neurosci.*, **17**, 576-591, doi: 10.1038/nrn.2016.85.
12. Liran, M., Rahamim, N., Ron, D., and Barak, S. (2020) Growth factors and alcohol use disorder, *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.*, **10**, a039271, doi: 10.1101/cshperspect.a039271.
13. Logrip, M. L., Barak, S., Warnault, V., and Ron, D. (2015) Corticostriatal BDNF and alcohol addiction, *Brain Res.*, **1628**, 60-67, doi: 10.1016/j.brainres.2015.03.025.
14. Ron, D., and Berger, A. (2018) Targeting the intracellular signaling "STOP" and "GO" pathways for the treatment of alcohol use disorders, *Psychopharmacology (Berl)*, **235**, 1727-1743, doi: 10.1007/s00213-018-4882-z.
15. Lipsky, R. H., and Marini, A. M. (2007) Brain-derived neurotrophic factor in neuronal survival and behavior-related plasticity, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1122**, 130-143, doi: 10.1196/annals.1403.009.
16. Hensler, J. G., Ladenheim, E. E., and Lyons, W. E. (2003) Ethanol consumption and serotonin-1A (5-HT_{1A}) receptor function in heterozygous BDNF^{+/-} mice, *J. Neurochem.*, **85**, 1139-1147, doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01748.x.
17. McGough, N. N., He, D. Y., Logrip, M. L., Jeanblanc, J., Phamluong, K., Luong, K., Kharazia, V., Janak, P. H., and Ron, D. (2004) RACK1 and brain-derived neurotrophic factor: a homeostatic pathway that regulates alcohol addiction, *J. Neurosci.*, **24**, 10542-10552, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3714-04.2004.
18. Jeanblanc, J., He, D. Y., Carnicella, S., Kharazia, V., Janak, P. H., and Ron, D. (2009) Endogenous BDNF in the dorsolateral striatum gates alcohol drinking, *J. Neurosci.*, **29**, 13494-13502, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2243-09.2009.
19. Haun, H. L., Griffin, W. C., Lopez, M. F., Solomon, M. G., Mulholland, P. J., Woodward, J. J., McGinty, J. F., Ron, D., and Becker, H. C. (2018) Increasing Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in medial prefrontal cortex selectively reduces excessive drinking in ethanol dependent mice, *Neuropharmacology*, **140**, 35-42, doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.031.
20. Chao, M. V. (2003) Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways, *Nat. Rev. Neurosci.*, **4**, 299-309, doi: 10.1038/nrn1078.
21. Sasi, M., Vignoli, B., Canossa, M., and Blum, R. (2017) Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling, *Pflugers Arch.*, **469**, 593-610, doi: 10.1007/s00424-017-1964-4.
22. Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., and Moryś, J. (2018) BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **38**, 579-593, doi: 10.1007/s10571-017-0510-4.
23. Zagrebelsky, M., Tacke, C., and Korte, M. (2020) BDNF signaling during the lifetime of dendritic spines, *Cell. Tissue Res.*, **382**, 185-199, doi: 10.1007/s00441-020-03226-5.
24. Logrip, M. L., Janak, P. H., and Ron, D. (2008) Dynorphin is a downstream effector of striatal BDNF regulation of ethanol intake, *FASEB J.*, **22**, 2393-2404, doi: 10.1096/fj.07-099135.
25. Ohrtman, J. D., Stancik, E. K., Lovinger, D. M., and Davis, M. I. (2006) Ethanol inhibits brain-derived neurotrophic factor stimulation of extracellular signal-regulated/mitogen-activated protein kinase

- in cerebellar granule cells, *Alcohol*, **39**, 29-37, doi: 10.1016/j.alcohol.2006.06.011.
26. Li, Z., Ding, M., Thiele, C. J., and Luo, J. (2004) Ethanol inhibits brain-derived neurotrophic factor-mediated intracellular signaling and activator protein-1 activation in cerebellar granule neurons, *Neuroscience*, **126**, 149-162, doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.03.028.
 27. Lindsley, T. A., Shah, S. N., and Ruggiero, E. A. (2011) Ethanol alters BDNF-induced Rho GTPase activation in axonal growth cones, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **35**, 1321-1330, doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01468.x.
 28. Gao, X., Smith, G. M., and Chen, J. (2009) Impaired dendritic development and synaptic formation of postnatal-born dentate gyrus granular neurons in the absence of brain-derived neurotrophic factor signaling, *Exp. Neurol.*, **215**, 178-190, doi: 10.1016/j.expneurol.2008.10.009.
 29. Rauskolb, S., Zagrebelsky, M., Drenjak, A., Deogracias, R., Matsumoto, T., Wiese, S., Erne, B., Sendtner, M., Schaeren-Wiemers, N., Korte, M., and Barde, Y. A. (2010) Global deprivation of brain-derived neurotrophic factor in the CNS reveals an area-specific requirement for dendritic growth, *J. Neurosci.*, **30**, 1739-1749, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5100-09.2010.
 30. Rex, C. S., Lin, C. Y., Kramár, E. A., Chen, L. Y., Gall, C. M., and Lynch, G. (2007) Brain-derived neurotrophic factor promotes long-term potentiation-related cytoskeletal changes in adult hippocampus, *J. Neurosci.*, **27**, 3017-3029, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4037-06.2007.
 31. Hou, L., Guo, Y., Lian, B., Wang, Y., Li, C., Wang, G., Li, Q., Pang, J., Sun, H., and Sun, L. (2018) Synaptic ultrastructure might be involved in HCN1-related BDNF mRNA in withdrawal-anxiety after ethanol dependence, *Front. Psychiatry*, **9**, 215, doi: 10.3389/fpsyt.2018.00215.
 32. Pandey, S. C., Zhang, H., Ugale, R., Prakash, A., Xu, T., and Misra, K. (2008) Effector immediate-early gene arc in the amygdala plays a critical role in alcoholism, *J. Neurosci.*, **28**, 2589-2600, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4752-07.2008.
 33. You, C., Zhang, H., Sakharkar, A. J., Teppen, T., and Pandey, S. C. (2014) Reversal of deficits in dendritic spines, BDNF and Arc expression in the amygdala during alcohol dependence by HDAC inhibitor treatment, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **17**, 313-322, doi: 10.1017/S1461145713001144.
 34. Moonat, S., Sakharkar, A. J., Zhang, H., and Pandey, S. C. (2011) The role of amygdaloid brain-derived neurotrophic factor, activity-regulated cytoskeleton-associated protein and dendritic spines in anxiety and alcoholism, *Addict. Biol.*, **16**, 238-250, doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00275.x.
 35. Moonat, S., Sakharkar, A. J., Zhang, H., Tang, L., and Pandey, S. C. (2013) Aberrant histone deacetylase2-mediated histone modifications and synaptic plasticity in the amygdala predisposes to anxiety and alcoholism, *Biol. Psychiatry*, **73**, 763-773, doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.012.
 36. Stragier, E., Martin, V., Davenas, E., Poilbout, C., Mongeau, R., Corradetti, R., and Lanfumey, L. (2015) Brain plasticity and cognitive functions after ethanol consumption in C57BL/6J mice, *Transl. Psychiatry*, **5**, e696, doi: 10.1038/tp.2015.183.
 37. Silva-Peña, D., García-Marchena, N., Alén, F., Araos, P., Rivera, P., Vargas, A., García-Fernández, M. I., Martín-Velasco, A. I., Villanúa, M. Á., Castilla-Ortega, E., Santín, L., Pavón, F. J., Serrano, A., Rubio, G., Rodríguez de Fonseca, F., and Suárez, J. (2019) Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats, *Addict. Biol.*, **24**, 1019-1033, doi: 10.1111/adb.12668.
 38. Kolik, L. G., Nadorova, A. V., Antipova, T. A., Kruglov, S. V., Kudrin, V. S., and Durnev, A. D. (2019) Selank, peptide analogue of tuftsin, protects against ethanol-induced memory impairment by regulating of BDNF content in the hippocampus and prefrontal cortex in rats, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **167**, 641-644, doi: 10.1007/s10517-019-04588-9.
 39. Conner, J. M., Lauterborn, J. C., Yan, Q., Gall, C. M., and Varon, S. (1997) Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport, *J. Neurosci.*, **17**, 2295-2313, doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-07-02295.1997.
 40. Dieni, S., Matsumoto, T., Dekkers, M., Rauskolb, S., Ionescu, M. S., Deogracias, R., Gundelfinger, E. D., Kojima, M., Nestel, S., Frotscher, M., and Barde, Y. A. (2012) BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons, *J. Cell. Biol.*, **196**, 775-788, doi: 10.1083/jcb.201201038.
 41. Boulanger, L. M., and Poo, M. M. (1999) Presynaptic depolarization facilitates neurotrophin-induced synaptic potentiation, *Nat. Neurosci.*, **4**, 346-351, doi: 10.1038/7258.
 42. Park, H., and Poo, M. M. (2013) Neurotrophin regulation of neural circuit development and function, *Nat. Rev. Neurosci.*, **14**, 7-23, doi: 10.1038/nrn3379.
 43. Zucca, S., and Valenzuela, C. F. (2010) Low concentrations of alcohol inhibit BDNF-dependent GABAergic plasticity via L-type Ca^{2+} channel inhibition in developing CA3 hippocampal pyramidal neurons, *J. Neurosci.*, **30**, 6776-6781, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5405-09.2010.
 44. Kolb, J. E., Trettel, J., and Levine, E. S. (2005) BDNF enhancement of postsynaptic NMDA receptors is blocked by ethanol, *Synapse*, **55**, 52-57, doi: 10.1002/syn.20090.
 45. Wang, N., Liu, X., Li, X. T., Li, X. X., Ma, W., Xu, Y. M., Liu, Y., Gao, Q., Yang, T., Wang, H., Peng, Y., Zhu, X. F., and Guan, Y. Z. (2021) 7,8-Dihydroxyflavone alleviates anxiety-like behavior induced by

- chronic alcohol exposure in mice involving tropomyosin-related kinase B in the amygdala, *Mol. Neurobiol.*, **58**, 92-105, doi: 10.1007/s12035-020-02111-0.
46. Peregud, D., Kvichansky, A., Shirobokova, N., Stepanichev, M., and Gulyaeva, N. (2022) 7,8-DHF enhances SHH in the hippocampus and striatum during early abstinence but has minor effects on alcohol intake in IA2BC paradigm and abstinence-related anxiety-like behavior in rats, *Neurosci. Lett.*, **781**, 136671, doi: 10.1016/j.neulet.2022.136671.
 47. Aberg, E., Hofstetter, C. P., Olson, L., and Brené, S. (2005) Moderate ethanol consumption increases hippocampal cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **8**, 557-567, doi: 10.1017/S1461145705005286.
 48. Nixon, K., and Crews, F. T. (2002) Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus, *J. Neurochem.*, **83**, 1087-1093, doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.01214.x.
 49. Stevenson, J. R., Schroeder, J. P., Nixon, K., Besheer, J., Crews, F. T., and Hodge, C. W. (2009) Abstinence following alcohol drinking produces depression-like behavior and reduced hippocampal neurogenesis in mice, *Neuropsychopharmacology*, **34**, 1209-1222, doi: 10.1038/npp.2008.90.
 50. Numakawa, T., Odaka, H., and Adachi, N. (2018) Actions of brain-derived neurotrophin factor in the neurogenesis and neuronal function, and its involvement in the pathophysiology of brain diseases, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 3650, doi: 10.3390/ijms19113650.
 51. Stragier, E., Massart, R., Salery, M., Hamon, M., Geny, D., Martin, V., Boulle, F., and Lanfumey, L. (2015) Ethanol-induced epigenetic regulations at the Bdnf gene in C57BL/6J mice, *Mol. Psychiatry*, **20**, 405-412, doi: 10.1038/mp.2014.38.
 52. Somkuwar, S. S., Fannon, M. J., Staples, M. C., Zamora-Martinez, E. R., Navarro, A. I., Kim, A., Quigley, J. A., Edwards, S., and Mandyam, C. D. (2016) Alcohol dependence-induced regulation of the proliferation and survival of adult brain progenitors is associated with altered BDNF-TrkB signaling, *Brain. Struct. Funct.*, **221**, 4319-4335, doi: 10.1007/s00429-015-1163-z.
 53. Maynard, M. E., Barton, E. A., Robinson, C. R., Wooden, J. I., and Leasure, J. L. (2018) Sex differences in hippocampal damage, cognitive impairment, and trophic factor expression in an animal model of an alcohol use disorder, *Brain. Struct. Funct.*, **223**, 195-210, doi: 10.1007/s00429-017-1482-3.
 54. Briones, T. L., and Woods, J. (2013) Chronic binge-like alcohol consumption in adolescence causes depression-like symptoms possibly mediated by the effects of BDNF on neurogenesis, *Neuroscience*, **254**, 324-334, doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.031.
 55. Nubukpo, P., Ramoz, N., Girard, M., Malauzat, D., and Gorwood, P. (2017) Determinants of blood brain-derived neurotrophic factor blood levels in patients with alcohol use disorder, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **41**, 1280-1287, doi: 10.1111/acer.13414.
 56. Kethawath, S. M., Jain, R., Dhawan, A., and Sarkar, S. (2020) A review of peripheral brain-derived neurotrophic factor levels in alcohol-dependent patients: current understanding, *Indian J. Psychiatry*, **62**, 15-20, doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_134_19.
 57. Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., and Weinberger, D. R. (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function, *Cell*, **112**, 257-269, doi: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7.
 58. Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Egan, M. F., and Weinberger, D. R. (2003) Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance, *J. Neurosci.*, **23**, 6690-6694, doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-17-06690.2003.
 59. Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Egan, M. F., Meyer-Lindenberg, A., and Weinberger, D. R. (2004) The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology, *J. Neurosci.*, **24**, 10099-10102, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004.
 60. Warnault, V., Darcq, E., Morisot, N., Phamluong, K., Wilbrecht, L., Massa, S. M., Longo, F. M., and Ron, D. (2016) The BDNF valine 68 to methionine polymorphism increases compulsive alcohol drinking in mice that is reversed by tropomyosin receptor kinase B activation, *Biol. Psychiatry*, **79**, 463-473, doi: 10.1016/j.biopsych.2015.06.007.
 61. Hogan, N. L., Jaehne, E. J., Bak, S., Djouma, E., and van den Buuse, M. (2021) Brain-Derived neurotrophic factor Val66Met induces female-specific changes in impulsive behaviour and alcohol self-administration in mice, *Behav. Brain Res.*, **401**, 113090, doi: 10.1016/j.bbr.2020.113090.
 62. Bird, C. W., Baculis, B. C., Mayfield, J. J., Chavez, G. J., Ontiveros, T., Paine, D. J., Marks, A. J., Gonzales, A. L., Ron, D., and Valenzuela, C. F. (2019) The brain-derived neurotrophic factor VAL68MET polymorphism modulates how developmental ethanol exposure impacts the hippocampus, *Genes Brain Behav.*, **18**, e12484, doi: 10.1111/gbb.12484.
 63. Bird, C. W., Barber, M. J., Martin, J., Mayfield, J. J., and Valenzuela, C. F. (2020) The mouse-equivalent of the human BDNF VAL66MET polymorphism increases dorsal hippocampal volume and does not interact with developmental ethanol exposure, *Alcohol*, **86**, 17-24, doi: 10.1016/j.alcohol.2020.03.005.
 64. Hoefer, M. E., Pennington, D. L., Durazzo, T. C., Mon, A., Abé, C., Truran, D., Hutchison, K. E., and Meyerhoff, D. J. (2014) Genetic and behavioral

- determinants of hippocampal volume recovery during abstinence from alcohol, *Alcohol*, **48**, 631-638, doi: 10.1016/j.alcohol.2014.08.007.
65. Mon, A., Durazzo, T. C., Gazdzinski, S., Hutchison, K. E., Pennington, D., and Meyerhoff, D. J. (2013) Brain-derived neurotrophic factor genotype is associated with brain gray and white matter tissue volumes recovery in abstinent alcohol-dependent individuals, *Genes Brain Behav.*, **12**, 98-107, doi: 10.1111/j.1601-183X.2012.00854.x.
 66. Dalvie, S., Stein, D. J., Koenen, K., Cardenas, V., Cuzen, N. L., Ramesar, R., Fein, G., and Brooks, S. J. (2014) The BDNF p.Val66Met polymorphism, childhood trauma, and brain volumes in adolescents with alcohol abuse, *BMC Psychiatry*, **14**, 328, doi: 10.1186/s12888-014-0328-2.
 67. Chen, J., Hutchison, K. E., Calhoun, V. D., Claus, E. D., Turner, J. A., Sui, J., and Liu, J. (2015) CREB-BDNF pathway influences alcohol cue-elicited activation in drinkers, *Hum. Brain Mapp.*, **36**, 3007-3019, doi: 10.1002/hbm.22824.
 68. Gorka, S. M., Teppen, T., Radoman, M., Phan, K. L., and Pandey, S. C. (2020) Human plasma BDNF is associated with amygdala-prefrontal cortex functional connectivity and problem drinking behaviors, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **23**, 1-11, doi: 10.1093/ijnp/pyz057.
 69. Portelli, J., Farokhnia, M., Deschaine, S. L., Battista, J. T., Lee, M. R., Li, X., Ron, D., and Leggio, L. (2020) Investigating the link between serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor and behavioral measures in anxious alcohol-dependent individuals, *Alcohol*, **89**, 75-83, doi: 10.1016/j.alcohol.2020.07.009.
 70. Colzato, L. S., Van der Does, A. J., Kouwenhoven, C., Elzinga, B. M., and Hommel, B. (2011) BDNF Val66Met polymorphism is associated with higher anticipatory cortisol stress response, anxiety, and alcohol consumption in healthy adults, *Psychoneuroendocrinology*, **36**, 1562-1569, doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.010.
 71. Levchuk, L. A., Meeder, E. M. G., Roschina, O. V., Loonen, A. J. M., Boiko, A. S., Michalitskaya, E. V., Epimakhova, E. V., Losenkov, I. S., Simutkin, G. G., Bokhan, N. A., Schellekens, A. F. A., and Ivanova, S. A. (2020) Exploring brain derived neurotrophic factor and cell adhesion molecules as biomarkers for the transdiagnostic symptom anhedonia in alcohol use disorder and comorbid depression, *Front. Psychiatry*, **11**, 296, doi: 10.3389/fpsyt.2020.00296.
 72. Joe, K. H., Kim, Y. K., Kim, T. S., Roh, S. W., Choi, S. W., Kim, Y. B., Lee, H. J., and Kim, D. J. (2007) Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **31**, 1833-1838, doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00507.x.
 73. Han, C., Bae, H., Won, S. D., Roh, S., and Kim, D. J. (2015) The relationship between brain-derived neurotrophic factor and cognitive functions in alcohol-dependent patients: a preliminary study, *Ann. Gen. Psychiatry*, **14**, 30, doi: 10.1186/s12991-015-0065-z.
 74. Requena-Ocaña, N., Araos, P., Flores, M., García-Marchena, N., Silva-Peña, D., Aranda, J., Rivera, P., Ruiz, J. J., Serrano, A., Pavón, F. J., Suárez, J., and Rodríguez de Fonseca, F. (2021) Evaluation of neurotrophic factors and education level as predictors of cognitive decline in alcohol use disorder, *Sci. Rep.*, **11**, 15583, doi: 10.1038/s41598-021-95131-2.
 75. Anders, Q. S., Ferreira, L. V. B., Rodrigues, L. C. M., and Nakamura-Palacios, E. M. (2020) BDNF mRNA expression in leukocytes and frontal cortex function in drug use disorder, *Front. Psychiatry*, **11**, 469, doi: 10.3389/fpsyt.2020.00469.
 76. Перегуд Д. И., Корольков А. И., Баронец В. Ю., Лобачева А. С., Аркус М. Л., Игумнов С. А., Пирожков С. В., Теребилина Н. Н. (2022) Уровень BDNF, miR-30a-5p и miR-122 в сыворотке крови в динамике синдрома отмены алкоголя, *Биомед. Химия*, **68**, 218-227, doi: 10.18097/PBMC20226803218.
 77. Zhang, X. Y., Tan, Y. L., Chen, D. C., Tan, S. P., Yang, F. D., Zunta-Soares, G. B., and Soares, J. C. (2016) Effects of cigarette smoking and alcohol use on neurocognition and BDNF levels in a Chinese population, *Psychopharmacology (Berl)*, **233**, 435-445, doi: 10.1007/s00213-015-4124-6.

ROLE OF BDNF IN NEUROPLASTICITY ASSOCIATED WITH ALCOHOL DEPENDENCE

Review

D. I. Peregud^{1,2*}, V. Yu. Baronets¹, N. N. Terebilina¹, and N. V. Gulyaeva^{2,3}

¹ Federal State Budgetary Institution, "V. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Drug Addiction" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119002 Moscow, Russia; e-mail: peregud_d@yahoo.com

² *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
117485 Moscow, Russia*

³ *Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of Moscow Healthcare Department,
115419 Moscow, Russia*

Chronic alcohol consumption is characterized by disturbances of neuroplasticity. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) may mechanistically participate in this process. Here we aimed to review actual experimental and clinical data related to BDNF involvement in neuroplasticity in the context of alcohol dependence. As shown in experiments on the rodents alcohol consumption is accompanied brain region-specific changes of BDNF expression and by structural and behavioral impairments. BDNF reverses aberrant neuroplasticity during alcohol intoxication. According to clinical data indices characterized BDNF demonstrate close relationship with consequences of alcohol dependence. Polymorphism rs6265 within BDNF gene interacts with macrostructural changes in the brain, while peripheral BDNF concentration may reflect anxiety, depression and cognitive decline. Thus, BDNF is involved in mechanisms of alcohol-related aberrant neuroplasticity, while polymorphisms within BDNF gene and peripheral BDNF concentration may be biomarkers, diagnostic or prognostic factors in clinics of alcoholism.

Keywords: BDNF, neuroplasticity, alcohol, dependence