

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ (BDNF, GDNF) И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА

Обзор

© 2017 Н.К. Попова*, Т.В. Ильчибаева, В.С. Науменко

*Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск,
Россия; электронная почта: prорова@bionet.nsc.ru;
rbicehok@mail.ru; naumenko2002@mail.ru*

Поступила в редакцию 13.10.16
После доработки 16.11.16

Нейротрофические факторы играют ключевую роль в развитии, дифференцировке, синаптогенезе, выживании нейронов головного мозга и в процессах их адаптации к внешним воздействиям. Серотонинергическая (5-НТ) система является другим основным фактором развития и нейропластичности мозга. В обзоре приведены результаты собственных исследований и данные литературы о взаимодействии нейротрофического фактора мозга (BDNF) и глиального нейротрофического фактора (GDNF) с 5-НТ-системой мозга. Особое внимание уделено сопоставлению BDNF с GDNF, который относится к другому семейству нейротрофических факторов и считается преимущественно регулятором дофаминергической системы. Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о том, что: 1) BDNF и GDNF взаимодействуют с 5-НТ-системой мозга механизмами обратных связей, осуществляющих ауторегуляцию сложного комплекса 5-НТ–нейротрофические факторы; 2) GDNF, как и BDNF, стимулирует рост 5-НТ нейронов и влияет на экспрессию ключевых генов 5-НТ-системы мозга – триптофангидроксилазы-2, 5-НТ_{1A}- и 5-НТ_{2A}-рецепторов. В свою очередь, 5-НТ влияет на экспрессию в структурах мозга генов, контролирующих BDNF и GDNF; 3) различие между BDNF и GDNF проявляется в разном уровне и в относительном распределении экспрессии этих факторов в структурах мозга (экспрессия BDNF наиболее высока в гиппокампе и коре мозга, экспрессия GDNF – в стриатуме), в разной реакции 5-НТ_{2A}-рецепторов на введение BDNF и GDNF, в различном влиянии на некоторые формы поведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейротрофические факторы, серотонинергическая система, нейротрофический фактор мозга BDNF, глиальный нейротрофический фактор GDNF, взаимодействие между 5-НТ-системой и нейротрофическими факторами.

Нейротрофические факторы – большая группа полипептидов (до 200 а.о.), организованных в одно- и двухцепочечные формы, – играют ключевую роль в развитии и сохранении структур как центральной, так и периферической нервной системы. Они принимают участие в регуляции роста, развития, дифференцировки и

выживания клеточных популяций, процессах их адаптации к внешним воздействиям [1–4].

В настоящее время известно не менее восьми семейств нейротрофических факторов, хотя у разных авторов встречаются некоторые расхождения в их классификации [5, 6].

Первый нейротрофический фактор, фактор роста нервов (NGF), был открыт в начале 50-х годов [7] и через 30 лет был обнаружен нейротрофический фактор мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) [8]. Открытие BDNF вызвало обостренный интерес и привлекло внимание ко всем нейротрофическим факторам. Как вскоре выяснилось, BDNF обладает замечательным свойством стимулировать рост нейронов, аксонов и дендритов, формирование синапсов и другие процессы нейропластичности не только в раннем онтогенезе, но и в мозге взрослого организма [9, 10], что раньше считалось невозможным. В настоящее время BDNF – один из

Принятые сокращения: DA – дофамин; 5-НТ – серотонин или 5-гидрокситриптамин (5-hydroxytryptamine); 5-НТ-система – серотонинергическая система мозга; BDNF – нейротрофический фактор мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor); GDNF – глиальный нейротрофический фактор (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor); GFR α 1–4 – гликозилфосфатидилинозитол-(GPI)-сцепленные белки клеточной поверхности, экстраклеточные рецепторы; SERT – серотониновый транспортер; TGF β – трансформирующий ростовой фактор β (transforming growth factor β); TrkB – тропомиозиновый тирозинкиназный B рецептор (tropomyosin-related kinase B receptor); UTR – нетранслируемая область (untranslated region).

* Адресат для корреспонденции.

наиболее изученных нейротрофических факторов центральной нервной системы.

Нейротрофические факторы разных семейств обладают общими свойствами, но особое внимание привлекают те из них, которые влияют на функционирование нейромедиаторных систем мозга. Так BDNF тесно связан с серотонинергической (5-НТ) системой мозга, а глиальный нейротрофический фактор (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor, GDNF) оказывает выраженное защитное действие на nigrostriарную и мезолимбическую дофаминовую (ДА) систему мозга и считается дофаминергическим [11].

Между тем остается открытым вопрос, на котором сконцентрировано внимание в нашем обзоре — насколько медиатор-специфичны свойства нейротрофических факторов разных семейств? Вопрос адресован в первую очередь к 5-НТ-системе, являющейся эволюционно древнейшей и наиболее экспансивной нейромедиаторной системой мозга. Огромным числом исследований установлено участие 5-НТ в регуляции разнообразных форм поведения — сна и бодрствования, агрессивного поведения, сексуальной мотивации [12] и нейроэндокринной регуляции, в т.ч. регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [13] — основной системы реакции на стресс. 5-НТ вовлечен в механизм действия всех применяемых в настоящее время групп антидепрессантов (ингибиторов обратного захвата 5-НТ, трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы), а с недостаточностью функциональной активности 5-НТ-системы связывают возникновение депрессии и суицидов [14, 15].

5-НТ и BDNF считаются главными «игроками» в механизмах нейрогенеза и нейропластичности [4]. Гораздо меньше данных о взаимоотношениях 5-НТ и GDNF. Эти два нейротрофических фактора принадлежат к разным семействам: BDNF — к семейству нейротрофинов, GDNF — к семейству трансформирующих ростовых факторов β (TGF β). В данном обзоре мы попытались проанализировать и сопоставить данные об особенностях этих нейротрофических факторов и их взаимодействии с 5-НТ-системой мозга.

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР МОЗГА BDNF

BDNF наиболее широко (по сравнению с другими нейротрофическими факторами) представлен в мозге. Это относится и к многообразию структур мозга, и к уровню экспрессии BDNF.

По нашим данным [16, 17], экспрессия BDNF в структурах мозга крыс на порядок выше уровня экспрессии GDNF. По современным представлениям, ген *BDNF* человека локализуется в р14-регионе 11 хромосомы (у крыс и мышей — в хромосомах 3q33 и 2qE3 соответственно) и содержит 12 экзонов, 9 из которых имеют специфические промоторы (I–VIII 5'-экзоны сплайсирующиеся с общим 3'-экзоном IX). Такая структура гена наблюдается как у человека [18], так и у грызунов [19], однако число экзонов несколько варьирует (у мышей их 9, а у крыс 10). Как транскрипты мРНК, так и белок BDNF широко представлены в неокортексе, гиппокампе, миндалине и мозжечке [20].

BDNF отличается структурной и функциональной сложностью, которая обусловлена 1) наличием нескольких промоторов в кодирующем гене; 2) экспрессией множества транскриптов, подверженных альтернативному сплайсингу или имеющих различные паттерны полиаденилирования; 3) несколькими изоформами предшественника, но только одной формой зрелой молекулы; 4) существованием двух различных рецепторов (TrkB и p75), активация которых вызывает противоположные эффекты. Все эти особенности определяют сложность селективного молекулярного механизма, регулирующего продукцию и функциональную активность BDNF [21].

Сложная транскрипционная регуляция BDNF вовлекает и эпигенетические факторы. Промоторы I, II и IV гена *BDNF* человека и I, II, IV–VI и IX гена *Bdnf* грызунов насыщены CpG-островками (богатые CpG участки ДНК), что делает их мишенями для процессов метилирования/деметиличивания [21]. Имеются многочисленные доказательства участия метилирования гена *Bdnf* в регуляции нормальной активности нейронов и в патологических процессах [22]. Значительный вклад в эпигенетический контроль экспрессии BDNF вносит также деацетилирование гистонов. Чаще всего модификации подвергаются гистоны H3 и H4 в промоторах I и IV, что может иметь критическое значение для реализации нейропластических процессов, действия антидепрессантов и стабилизаторов настроения [22]. Недавно стало известно, что экспрессию гена *Bdnf* могут регулировать и анти-BDNF транскрипты (микроРНК) [21].

Транскрипция BDNF в нейронах позитивно регулируется с помощью деполяризации мембраны, индуцируемой сенсорными стимулами, а также активацией NMDA-рецепторов глутамата. Наличие множества промоторов и альтернативного сплайсинга приводит к появлению, по меньшей мере, 17 транскриптов (у человека) с

различными 5'- и 3'-нетранслируемыми областями (untranslated region, UTR). Тем не менее все они имеют общую кодирующую область, включающую экзон IX, содержащий полную последовательность молекулы его предшественника — proBDNF. Кроме того, этот экзон содержит два сайта полиаденилирования, производящих транскрипты с длинной, либо короткой 3'-UTR [18]. Это имеет важное функциональное значение, поскольку мРНК с длинной 3'-UTR локализована преимущественно в шипиках дендритов [23] и транслируется в ответ на активацию нейронов. Напротив, мРНК с коротким 3'-UTR активно транслируется в телах нейронов для поддержания базального уровня белка BDNF [24].

BDNF производится «по требованию» в ответ на нейрональную активность из белка-предшественника pre-proBDNF, который разрезается до proBDNF в аппарате Гольджи [20]. В мозге proBDNF ожидает три возможных исхода: 1) секретироваться и функционировать в виде proBDNF; 2) подвергнуться редактированию в комплексе Гольджи и секретироваться в качестве зрелой молекулы BDNF; 3) секретироваться в виде proBDNF и «дозреть» до BDNF в синаптическом пространстве [25].

Эффекты зрелого BDNF реализуются путем активации двух типов рецепторов — тропомиозинового тирозинкиназного В рецептора (tropomyosin-related kinase B receptor, TrkB) и неспецифического p75-рецептора. Однако экспрессия TrkB-рецептора значительно выше, отношение TrkB/p75 в большинстве структур мозга достигает 8–10 [26]. Это определяет превалирующую роль TrkB-рецептора, инициирующего каскады фосфорилирования, что, в свою очередь, приводит к синтезу белка, росту аксонов, созреванию дендритов, увеличивая синаптическую пластичность [20]. В отличие от BDNF, proBDNF связывается с общим для нейротрофинов p75-рецептором и ингибирует рост нейритов, сокращает размеры нейронов и запускает процессы апоптоза [27–29].

Вызывает интерес соотношение зрелой формы BDNF и его предшественника BDNF/proBDNF. Противоположные функции BDNF и его предшественника proBDNF дают основание считать соотношение BDNF/proBDNF (или используемое некоторыми исследователями proBDNF/BDNF, что при значительном преобладании в мозге BDNF представляется менее удобным) важнейшим ауторегуляторным механизмом синаптической пластичности, а его снижение, вызванное увеличением предшественника или понижением уровня BDNF, — одним из патогенетических факторов нейро- и психопатологий. Детальная информация о функциях BDNF и

proBDNF и анализ их роли в механизмах синаптической пластичности представлены в обзоре Бородиновой и Саложина [29]. Однако использование отношения как информативно важного показателя нейропластичности мозга осложняется тем, что изменения экспрессии как BDNF, так и proBDNF структуроспецифичны и в разных структурах мозга могут меняться противоположным образом. Так, нами были обнаружены выраженные различия в экспрессии BDNF, proBDNF и отношения BDNF/proBDNF между генетически предрасположенными к высокому уровню агрессивности и «ручными» крысами. Однако при этом во фронтальной коре агрессивных крыс уровень proBDNF снижен по сравнению с «ручными» крысами, а в гиппокампе — повышен. Соответственно, отношение BDNF/proBDNF во фронтальной коре высоко агрессивных крыс повышено, в гиппокампе — снижено [16].

Экспрессия BDNF чувствительна к таким воздействиям как стресс, травма, гипогликемия, ишемия и повреждение мозга. Экспрессия BDNF модулируется большим числом фармакологических агентов, мишенями которых являются самые разные нейротрансмиттерные системы [30]. Полагают, что нарушения в генетическом и эпигенетическом контроле метаболизма, транспорта или передачи сигнала BDNF способствуют развитию ряда неврологических и психических расстройств, включая болезнь Альцгеймера [31–33], Хантингтона [34–36], Паркинсона [37], невропатическую боль [38, 39], шизофрению [40, 41], тяжелые депрессивные расстройства [42, 43], аддикцию [44, 45].

BDNF и 5-НТ-система мозга. Тесная связь двух основных факторов развития и нейропластичности мозга — BDNF и 5-НТ — показана многочисленными исследованиями и не вызывает сомнения. Отчетливое влияние BDNF на 5-НТ-систему выявлено в опытах, как на клеточных культурах, так и *in vivo*. На культуре клеток ядер шва 14-дневного эмбриона крысы было установлено, что 18-часового воздействия BDNF оказалось достаточно, чтобы почти вдвое увеличить число 5-НТ-нейронов и рост аксонов [46]. Этот поразительный эффект сочетался с увеличением уровня мРНК генов, кодирующих 5-НТ-транспортер (SERT), 5-НТ_{1A}- и 5-НТ_{1B}-рецепторы, и осуществлялся через TrkB-рецепторы BDNF, поскольку предотвращался блокатором тирозинкиназы — генистеином.

Влияние BDNF на 5-НТ-систему мозга подтверждено и в опытах *in vivo*. Хроническое введение BDNF локально в область основного скопления клеточных тел 5-НТ-нейронов — дорзальных ядер шва — изменяло их электрофи-

зиологическую активность [47]. BDNF, введенный в средний мозг или интравентрикулярно, повысил во всех пяти изученных структурах мозга уровень 5-НТ и его основного метаболита — 5-гидроксииндолуксусной кислоты [48]. Этими же авторами было отмечено и повышение уровня ДА, но оно было более локальным и ограничивалось стриатумом. BDNF оказывал защитное действие при повреждении 5-НТ-нейронов нейротоксином, главным образом увеличивая число 5-НТ-аксонов [49]. Значительное, длительно сохраняющееся повышение экспрессии ключевого гена синтеза 5-НТ в мозге — триптофангидроксилазы-2 (ТПГ-2), а также генов 5-НТ_{1А}- и 5-НТ_{2А}-рецепторов было отмечено и после однократного центрального введения BDNF [50]. Эти изменения были обнаружены у мышей предрасположенной к депрессивноподобному поведению линии ASC (Antidepressants Sensitive Cataleptics), но не у родственной «недепрессивной» линии СВА, и они свидетельствуют о значительной роли генотипа в эффектах BDNF.

Обращает внимание характерное для BDNF (как и для GDNF) необычно продолжительное действие препаратов. В цитированных выше работах определение экспрессии генов 5-НТ-системы было проведено через 21 день после однократного введения BDNF в латеральный желудочек мозга. Ранее нами было установлено сохранение положительного действия BDNF (восстановление резко сниженного у мышей DBA/2 престаимпульного ингибирования) через 1,5 мес. после его однократного центрального введения [51]. Эта уникальная особенность действия нейротрофических факторов поддерживает представление о вызываемых ими морфологических изменениях в синаптических связях и нейрогенезе.

Доказательства влияния BDNF на 5-НТ-систему мозга получены и на животных с генетическим нокаутом BDNF. Поскольку как мыши, так и крысы с полным нокаутом гена *BDNF*^{-/-} нежизнеспособны, опыты проводили на гетерозиготах *BDNF*^{+/-}. Существенных изменений в уровне 5-НТ в структурах мозга молодых мышей отмечено не было, но вдвое сниженная экспрессия BDNF приводила к значительным нарушениям в 5-НТ-системе мозга, которые проявлялись в понижении чувствительности к ингибитору обратного захвата 5-НТ, раннем угасании ее функциональной активности и усилении агрессивности. Было сделано заключение, что эндогенный BDNF критически важен для нормального развития и функционирования 5-НТ-системы мозга [52]. Это представление было подтверждено и другими исследователями. Пониженный у мышей *BDNF*^{+/-} уровень BDNF при-

водит к снижению функциональной активности SERT и 5-НТ_{1А}-рецепторов в гиппокампе, а также выраженному дефициту 5-НТ_{2А}-рецепторов в префронтальной коре и дорзальных ядрах шва среднего мозга [4].

Особую роль в механизме действия BDNF на 5-НТ-систему мозга, по-видимому, играют 5-НТ_{2А}-рецепторы. Этот тип 5-НТ-рецепторов вовлечен в механизм действия галлюциногенов и антипсихотиков. Семидневное воздействие BDNF на клеточную культуру гиппокампа понизило уровень 5-НТ_{2А}-, но не 5-НТ_{1А}-рецепторов. В то же время у гетерозиготных мышей *BDNF*^{+/-} уровень 5-НТ_{2А}-рецепторов повышен [53].

Кондиционный нокаут BDNF с использованием системы cre-loxP рекомбинации (*BDNF*^{2L/2LCk-Cre}) позволил «выключить» ген *Bdnf* уже после рождения, ингибируя экспрессию BDNF в течение двух недель постнатального развития, и таким образом продемонстрировал, что дефицит BDNF в постнатальном периоде также приводит к усилению агрессивности [54] и нарушению экспрессии, плотности 5-НТ_{2А}-рецепторов и связанной с ними нейротрансмиссии [55, 56].

В свою очередь, многочисленные данные показывают, что не только BDNF действует на 5-НТ-систему мозга, но и 5-НТ действует на BDNF. Основными подходами, использованными для выявления влияния 5-НТ на BDNF, были: 1) фармакологический анализ с применением селективных агонистов и антагонистов 5-НТ-рецепторов или самого 5-НТ; 2) генетические модели с измененными характеристиками 5-НТ-системы мозга нокауты, у которых полностью или частично выключен один из ключевых элементов 5-НТ-системы (чаще всего SERT).

Прежде всего, оказалось, что 5-НТ увеличивает экспрессию гена и уровень белка BDNF в культуре эмбриональных клеток ядер шва [57]. Фармакологический анализ с использованием агонистов и антагонистов 5-НТ_{2А}- и 5-НТ_{2С}-рецепторов показал модулирующее участие 5-НТ_{2А}-рецепторов в регуляции экспрессии гена *Bdnf* [58]. Обращает внимание, что агонист 5-НТ_{2А}-рецепторов по-разному влиял на мРНК BDNF в различных структурах мозга: в гиппокампе уровень мРНК данного гена снизился, в неокортексе — повышался.

Участие 5-НТ в регуляции BDNF было также показано на мышах и крысах с нокаутом гена, кодирующего SERT. Оказалось, что отсутствие SERT у нокаутных животных повлияло не только на уровень и метаболизм в мозге 5-НТ, но и на BDNF. Экспрессия BDNF в гиппокампе и префронтальной коре крыс *SERT*^{-/-} понижена [59]. Мутантные крысы *SERT*^{-/-} уже в раннем онтогенезе отличались от контрольных живот-

ных пониженной экспрессией BDNF и сниженным уровнем его транскрипционного фактора [60]. Позднее авторы обнаружили, что сходное с BDNF действие оказывал хронический стресс, вызывавшийся отделением крысят от матери (maternal separation). Нокаут SERT^{-/-} и стресс понижали экспрессию BDNF в вентральном гиппокампе и вентромедиальной префронтальной коре, хотя в дорзальном гиппокампе и дорзомедиальной коре гетерозиготных крыс SERT^{+/-} стресс вызывал повышение экспрессии BDNF [61].

Интересно, что у 5-недельных и 5-месячных высоко агрессивных мышей линии ABH выявлены нарушения в работе 5-HT-системы, выражающиеся в снижении метаболизма медиатора и дисбалансе в плотности 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2A}-рецепторов [62], при этом уровень белка BDNF в гиппокампе, коре и стриатуме мышей линии ABH значительно выше, чем у мышей неагрессивной линии ABG [63].

Уверенно сказать, что здесь первично, а что вторично, трудно. Однако роль 5-HT мозга как важнейшего регулятора агрессивного поведения не вызывает сомнения [64]. Более того, селекция по агрессивному поведению связана с глубокими изменениями в 5-HT-системе мозга [65, 66]. Все это дает основание полагать, что именно понижение метаболизма медиатора и изменение плотности 5-HT_{1A}-рецепторов повлекло за собой повышение уровня BDNF.

ГЛИАЛЬНЫЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР (GDNF)

Первоначально GDNF был выделен из культур клеток глиомы и, как оказалось, содержится преимущественно в астроцитах, являясь основным продуцентом этих клеток. Необходимо отметить, что в последнее время патологии астроцитов придается важнейшее значение в возникновении дегенеративных процессов в центральной нервной системе человека [67, 68]. Сразу же было показано трофическое действие GDNF на культуру ДА-нейронов [11], и в настоящее время GDNF получил признание как фактор, необходимый для развития, поддержания и защиты нигростриатных ДА-нейронов, в т.ч. как потенциальный фактор, защищающий и восстанавливающий ДА-нейроны, пораженные при болезни Паркинсона [69, 70]. Вместе с тремя другими структурно родственными факторами — нейротурином, артемином и персефином GDNF образует семейство нейротрофических факторов, входящее в суперсемейство трансформирующего ростового фактора β [71]. Члены семейства GDNF передают сигнал через экстраклеточные рецепторы (GFRα1–4), каждый из

которых селективен для соответствующего члена семейства. GDNF проявляет наиболее высокую аффинность к GFRα1. Рецепторный комплекс GDNF–GFRα1 связывается с экстраклеточным доменом рецепторной тирозинкиназы, модулируя различные внутриклеточные сигнальные каскады [72]. В дополнение GDNF может напрямую связываться с молекулами нейрональной клеточной адгезии (NCAM) с последующей активацией Src-подобных киназ и MAP-киназы.

GDNF имеет биологически активную форму (proGDNF), которая экспрессируется в большинстве отделов мозга и обнаружена как в астроцитах, так и в ДА-нейронах [73]. Кроме GDNF, при разрезании proGDNF образуются пептиды, известные как DNSP-11 (у человека) и ВЕР (у крысы), также обладающие биологической активностью. ВЕР усиливает синаптическое возбуждение в пирамидальных нейронах гиппокампа [74], а DNSP-11 так же эффективно защищает ДА-нейроны, как и зрелая форма GDNF [75].

Распространение GDNF и его рецепторов не ограничено областью ДА-нейронов среднего мозга. Рецепторы GDNF, как и его транскрипты и белок, обнаружены во многих других структурах мозга, указывая на то, что GDNF может выполнять разнообразные функции [76]. Среди них — участие в синаптогенезе в гиппокампе, где GDNF и GFRα1 играют инструктивную роль в формировании синапсов, индуцируя эктопические пресинаптические сайты [77]. Интересно отметить, что GDNF улучшает пространственное обучение мышей линии ASC предрасположенных к депрессивноподобному поведению [78]. Это обнаружено через две недели после однократного введения GDNF в латеральный желудочек мозга и может быть связано с синаптическим ремоделированием, происходящим под контролем GDNF. В ряде исследований сообщается, что GDNF/GFRα1-сигнализация может быть важна в развитии и функционировании различных типов ГАМКергических нейронов в мозге млекопитающих [70]. GDNF участвует в поддержании клеточных элементов гематоэнцефалического барьера [79–81]. Увеличение экспрессии proGDNF после введения бактериального липополисахарида [73] и повышение образования GDNF астроцитами и клетками микроглии, наблюдаемое при воспалении, указывает на GDNF как на активатор микроглии и ингибитор нейронального воспаления [76, 82].

Благодаря разнообразию выполняемых функций, GDNF, с одной стороны, участвует во многих физиологических процессах, с другой — в патогенезе ряда неврологических и психических расстройств. Известно о вовлечении GDNF

в механизмы старения [73], болезни Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона, бокового амиотрофического склероза [83], эпилепсии [70] и ряда нейropsychических расстройств, таких как биполярное расстройство [43] и униполярная депрессия [84].

На экспрессию GDNF могут влиять различные факторы, одним из которых служит хронический стресс. Хорошо известно, что длительные стрессовые воздействия являются фактором риска для развития психических расстройств, включая депрессию. Так, крысы, подвергавшиеся воздействию хронического непредсказуемого стресса, проявляют депрессивноподобное поведение и одновременно демонстрируют значительное снижение экспрессии GDNF в гиппокампе [85]. Воздействие хронического ультрамягкого стресса на мышей стресс-чувствительной линии BALB/c значительно понизило экспрессию GDNF в гиппокампе и стриатуме [86]. «Гормоны стресса» глюкокортикоиды могут подавлять экспрессию и секрецию GDNF [87–89], вызывая эпигенетические эффекты множеством разнообразных путей [90]. Так, хронический ультрамягкий стресс повышает метилирование ДНК, связанное с модификацией гистонов, что приводит к репрессии транскрипции *Gdnf* и формированию более восприимчивого к депрессии фенотипа мышей [86]. Изменить ответ нейрона на GDNF могут и микроРНК путем подавления рецепторов GFR α 1a (специфичной изоформы гена *GFR1A*), что и обнаружено в базолатеральной миндалине субъектов, страдавших от депрессии [91]. Индукторами экспрессии GDNF также являются низкокалорийная диета, физические упражнения и обогащенная среда [75].

5-НТ-система и GDNF. Сведения о взаимодействии GDNF и 5-НТ-системы мозга немногочисленны, но вполне достаточны для утверждения о тесном взаимодействии этих систем. Прежде всего, влияние GDNF на 5-НТ-систему мозга было показано в опытах *in vitro*. В культуре клеток GDNF увеличивал размеры клеточных тел, число и длину аксонов 5-НТ-нейронов [92]. Однократное центральное введение GDNF устойчиво уменьшало тревожность и проявление каталептического замирания у предрасположенных к каталепсии и депрессивноподобному поведению мышей линии ASC. Однако при этом усилились признаки депрессивности и стереотипного поведения [93]. Это сочеталось со значительным изменением экспрессии ключевых генов 5-НТ-системы. В среднем мозге увеличилась экспрессия гена, кодирующего триптофангидроксилазу-2 (ТПГ-2), лимитирующий синтез 5-НТ в мозге. GDNF повысил экспрес-

сию гена 5-НТ_{2A}-рецептора во фронтальной коре, но понизил ее в гиппокампе [94, 95]. В свою очередь, было показано, что в культуре клеток глиомы крыс С6 5-НТ дозо- и времязависимым образом усиливает экспрессию и секрецию GDNF, действуя преимущественно через 5-НТ_{2A}-рецепторы [96]. Оказалось, что данный эффект достигается путем трансактивации рецепторов фактора роста фибробластов через 5-НТ_{2A}-рецепторы [97]. В то же время избыточная концентрация 5-НТ снижает экспрессию GDNF, ослабляя таким образом дифференцировку мезэнцефалических нейронов [98].

Косвенным свидетельством тесной связи GDNF и 5-НТ-системы является его способность отвечать на применение антидепрессантов, таких как ингибиторы обратного захвата 5-НТ. В ряде работ было показано, что экспрессия и секреция GDNF увеличивалась при однократном и хроническом введении ингибиторов обратного захвата как в культуре клеток [99–101], так и в сыворотке крови больных депрессией после курса лечения антидепрессантами [102].

Эти данные свидетельствуют о существовании взаимодействия в системе GDNF–5-НТ, которое, вероятно, осуществляется с участием 5-НТ_{2A}-рецепторов.

Обнаружение нейротрофических факторов мозга открыло новую страницу в понимании механизмов нейрогенеза и синаптической пластичности. Оно также в очередной раз показало, насколько сложны регуляторные системы мозга и насколько упрощены современные представления о механизмах этих регуляций. Однако именно парадигма редукционизма позволила достичь значительных успехов в понимании работы мозга и выделить опорные точки во взаимодействии нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов в регуляции поведения в норме и патологии.

Существование в мозге нескольких нейротрофических факторов поднимает целый ряд вопросов, среди которых 1) насколько различаются их функции, являются они в основном дублерами или обладают индивидуальными особенностями; 2) каковы их взаимоотношения с медиаторными системами мозга, прежде всего, с другим регулятором нейропластичности – 5-НТ-системой. Сопоставление данных об особенностях самого «старого» и самого изученного нейротрофического фактора мозга BDNF с данными о GDNF, который структурно отличается от BDNF и относится к иному семейству нейротрофических факторов, позволяет ответить на некоторые из этих вопросов.

BDNF является наиболее экспрессирующимся и, по-видимому, с наиболее широким спектром физиологического действия. Накопленные данные свидетельствуют о тесных связях BDNF и 5-HT-системы мозга. Важно, что это именно взаимодействие, поскольку не только BDNF необходим для нормального развития и функционирования 5-HT-системы мозга, но 5-HT мозга влияет на BDNF.

GDNF, который считается преимущественно регулятором DA-системы, также взаимодействует с 5-HT мозга. Как и BDNF, он стимулирует рост 5-HT-нейронов мозга и влияет на экспрессию ключевых генов 5-HT-системы мозга – триптофангидроксилазы-2, 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2A}-рецепторов. Существенную роль в механизмах взаимодействия этих нейротрофических факторов с 5-HT-системой играют 5-HT_{2A}-рецепторы. Действие как BDNF, так и GDNF, зависит от генотипа.

BDNF и GDNF вовлечены в регуляцию некоторых форм поведения, в т.ч. патологического. Основа их влияния двойственна. Во-первых, они обладают способностью стимулировать нейрогенез и восстанавливать функциональную активность, сниженную при нейродегенеративной патологии. Во-вторых, они взаимодействуют с 5-HT-системой мозга – регулятором широкого спектра видов нормального и патологического поведения.

Способность стимулировать нейро- и синаптогенез объясняет необычно длительное действие BDNF и GDNF. Нами было установлено сохранение положительного действия BDNF в течение 1,5 мес. после его однократного центрального введения [50]. Эта уникальная особенность действия BDNF и GDNF не имеет аналогов среди других фармакологических групп нейротропных препаратов.

Однако выявляются и различия между BDNF и GDNF. Они проявляются в разном уровне и в структурном распределении экспрессии этих факторов в мозге: экспрессия BDNF гораздо выше экспрессии GDNF, ее уровень наиболее высок в гиппокампе и коре мозга, а экспрессии GDNF – в дофаминергической структуре, стриатуме.

Относительная роль BDNF и GDNF в регуляции двух медиаторных систем – 5-HT и DA –

тоже различна. Очевидно, что для BDNF приоритетной является 5-HT, а для GDNF – DA-система мозга (рисунок, см. цв. вклейку). Введение BDNF снижало экспрессию гена 5-HT_{2A}-рецепторов во фронтальной коре, увеличивало ее в гиппокампе, а также повышало функциональную активность 5-HT_{2A}-рецепторов. Напротив, GDNF повышал экспрессию гена 5-HT_{2A}-рецепторов во фронтальной коре, понижал ее в гиппокампе и не влиял на их функциональную активность [94].

Зависимость эффектов BDNF и GDNF от структуры мозга, по-видимому, связана с особенностями микросреды этих структур, влияющей на функционирование 5-HT-нейронов. Это может быть различная плотность 5-HT-рецепторов, интенсивность димеризации, соотношение и взаимодействие между разными типами 5-HT и других видов рецепторов [103]. В отношении GDNF важным фактором является высокая гетерогенность астроцитов, которые в разных участках мозга значительно различаются по своим биохимическим характеристикам, что, несомненно, отражается на их функциях, реакциях и роли в разных нейропатологиях [104].

Важно отметить, что между 5-HT-системой и нейротрофическими факторами мозга BDNF и GDNF существует обратная связь (feedback mechanism), по-видимому, осуществляющая ауторегуляцию нейротрансмиттер-нейротрофических комплексов: 5-HT–BDNF–5-HT и 5-HT–GDNF–5-HT. Различная реакция 5-HT разных структур на введение как BDNF, так и GDNF, не позволяет говорить о положительном или отрицательном механизме обратной связи во взаимодействии этих систем. Однако эта сложная функциональная связь, несомненно, является как одним из факторов нейропластичности, так и потенциальной мишенью для препаратов, модулирующих активность нейротрофических факторов мозга.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетного проекта (№ 0324-2016-0002) и РФФИ (грант № 14-25-00038).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гомазков О.А. (2007) Ростовые и нейротрофические факторы в регуляции трансформации стволовых клеток и нейрогенеза, *Нейрохимия*, **24**, 101–112.
2. Попова Н.К., Морозова М. (2013) Нейротрофический фактор мозга: влияние на генетически и эпигенетически детерминированные нарушения поведения, *Росс. физиол. журн. им. Сеченова*, **99**, 1125–1137.
3. Weissmiller, A.M., and Wu, C. (2012) Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders, *Transl. Neurodegener.*, **1**, doi: 10.1186/2047-9158-1-14.
4. Homberg, J.R., Molteni, R., Calabrese, F., and Riva, M.A. (2014) The serotonin-BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **43**, 35–47.

5. Nathanson, N.M. (2012) Regulation of neurokinine receptor signaling and trafficking, *Neurochem. Int.*, **61**, 874–878.
6. Voutilainen, M.H., Arumae, U., Airavaara, M., and Saarma, M. (2015) Therapeutic potential of the endoplasmic reticulum located and secreted CDFN/MANF family of neurotrophic factors in Parkinson's disease, *FEBS Lett.*, **589**, 3739–3748.
7. Levi-Montalcini, R. (1952) Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system, *Ann. NY Acad. Sci.*, **55**, 330–344.
8. Barde, Y.A., Edgar, D., and Thoenen, H. (1982) Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain, *EMBO J.*, **1**, 549–553.
9. Cohen-Cory, S., Kidane, A.H., Shirkey, N.J., and Marshak, S. (2010) Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity, *Dev. Neurobiol.*, **70**, 271–288.
10. Hoyng, S.A., Tannemaat, M.R., De Winter, F., Verhaagen, J., and Malessy, M.J. (2011) Nerve surgery and gene therapy: a neurobiological and clinical perspective, *J. Hand. Surg. Eur.*, **36**, 735–746.
11. Lin, L.F., Doherty, D.H., Lile, J.D., Bektesh, S., and Collins, F. (1993) GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons, *Science*, **260**, 1130–1132.
12. Попова Н.К., Науменко Е.В., Колпаков В.Г. (1978) *Серотонин и поведение*, Наука, Новосибирск.
13. Naumenko, E.V. (1973) *Central regulation of the pituitary-adrenal complex*, Plenum Publ. Corp., N.Y.–London.
14. Linnoila, V.M., and Virkkunen, M. (1992) Aggression, suicidality, and serotonin, *J. Clin. Psychiatry*, **53**, 46–51.
15. Arango, V., Huang, Y.Y., Underwood, M.D., and Mann, J.J. (2003) Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior, *J. Psychiatr. Res.*, **37**, 375–386.
16. Ilchibaeva, T.V., Kondaurova, E.M., Tsybko, A.S., Kozhemyakina, R.V., Popova, N.K., and Naumenko, V.S. (2015) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) in genetically defined fear-induced aggression, *Behav. Brain Res.*, **290**, 45–50.
17. Ilchibaeva, T.V., Tsybko, A.S., Kozhemyakina, R.V., Popova, N.K., and Naumenko, V.S. (2016) Glial cell line-derived neurotrophic factor in genetically defined fear-induced aggression, *Eur. J. Neurosci.*, **44**, 2467–2473.
18. West, A.E., Pruunsild, P., and Timmusk, T. (2014) Neurotrophins: transcription and translation, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **220**, 67–100.
19. Aid, T., Kazantseva, A., Piirsoo, M., Palm, K., and Timmusk, T. (2007) Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited, *J. Neurosci. Res.*, **85**, 525–535.
20. Benarroch, E.E. (2015) Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance, *Neurology*, **84**, 1693–1704.
21. Martinez-Levy, G.A., and Cruz-Fuentes, C.S. (2014) Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system, *Yale J. Biol. Med.*, **87**, 173–186.
22. Karpova, N.N. (2014) Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity, *Neuropharmacology*, **76**, 709–718.
23. An, J.J., Gharami, K., Liao, G.Y., Woo, N.H., Lau, A.G., Vanevski, F., Torre, E.R., Jones, K.R., Feng, Y., Lu, B., and Xu, B. (2008) Distinct role of long 3'-UTR BDNF mRNA in spine morphology and synaptic plasticity in hippocampal neurons, *Cell*, **134**, 175–187.
24. Lau, A.G., Irier, H.A., Gu, J., Tian, D., Ku, L., Liu, G., Xia, M., Fritsch, B., Zheng, J.Q., Dingledine, R., Xu, B., Lu, B., and Feng, Y. (2010) Distinct 3'UTRs differentially regulate activity-dependent translation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 15945–15950.
25. Lu, B., Pang, P.T., and Woo, N.H. (2005) The yin and yang of neurotrophin action, *Nat. Rev. Neurosci.*, **6**, 603–614.
26. Naumenko, V.S., Kulikov, A.V., Kondaurova, E.M., Tsybko, A.S., Kulikova, E.A., Krasnov, I.B., Shenkman B.S., Sychev V.N., Bazhenova, E.Y., Sinyakova, N.A., and Popova, N.K. (2015) Effect of actual long-term spaceflight on BDNF, TrkB, p75, BAX and BCL-XL genes expression in mouse brain regions, *Neuroscience*, **284**, 730–736.
27. Kenchappa, R.S., Tep, C., Korade, Z., Urra, S., Bronfman, F.C., Yoon, S.O., and Carter, B.D. (2010) p75 neurotrophin receptor-mediated apoptosis in sympathetic neurons involves a biphasic activation of JNK and up-regulation of tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme/ADAM17, *J. Biol. Chem.*, **285**, 20358–20368.
28. Deinhardt, K., and Chao, M.V. (2014) Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure, *Neuropharmacology*, **76**, 603–609.
29. Бородинова А.А., Саложин С.В. (2016) Различия биологических функций BDNF и proBDNF в центральной нервной системе, *Журн. высш. нервн. деят.*, **66**, 3–23
30. Lanni, C., Stanga, S., Racchi, M., and Govoni, S. (2010) The expanding universe of neurotrophic factors: therapeutic potential in aging and age-associated disorders, *Curr. Pharm. Des.*, **16**, 698–717.
31. Sopova, K., Gatsiou, K., Stellos, K., and Laske, C. (2014) Dysregulation of neurotrophic and haematopoietic growth factors in Alzheimer's disease: from pathophysiology to novel treatment strategies, *Curr. Alzheimer Res.*, **11**, 27–39.
32. Budni, J., Bellettini-Santos, T., Mina, F., Garcez, M.L., and Zugno, A.I. (2015) The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease, *Aging Dis.*, **6**, 331–341.
33. Beeri, M.S., and Sonnen, J. (2016) Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer's disease progression, *Neurology*, **86**, 702–703.
34. He, Y.Y., Zhang, X.Y., Yung, W.H., Zhu, J.N., and Wang, J.J. (2013) Role of BDNF in central motor structures and motor diseases, *Mol. Neurobiol.*, **48**, 783–793.
35. Zuccato, C., and Cattaneo, E. (2014) Huntington's disease, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **220**, 357–409.
36. Nguyen, K.Q., Rymar, V.V., and Sadikot, A.F. (2016) Impaired TrkB signaling Underlies reduced BDNF-mediated trophic support of striatal neurons in the R6/2 mouse model of Huntington's disease, *Front. Cell Neurosci.*, **10**, doi: 10.3389/fncel.2016.00037.
37. Paillard, T., Rolland, Y., and De Souto Barreto, P. (2015) Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review, *J. Clin. Neurol.*, **11**, 212–219.
38. Pezet, S. (2014) Neurotrophins and pain, *Biol Aujourd'hui.*, **208**, 21–29.
39. Khan, N., and Smith, M.T. (2015) Neurotrophins and neuropathic pain: role in pathobiology, *Molecules*, **20**, 10657–10688.
40. Ahmed, A.O., Mantini, A.M., Fridberg, D.J., and Buckley, P.F. (2015) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a meta-analysis, *Psychiatry Res.*, **226**, 1–13.
41. Libman-Sokolowska, M., Drozdowicz, E., and Nasierowski, T. (2015) BDNF as a biomarker in the course and treatment of schizophrenia, *Psychiatr. Pol.*, **49**, 1149–1158.
42. Autry, A.E., and Monteggia, L.M. (2012) Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders, *Pharmacol. Rev.*, **64**, 238–258.
43. Scola, G., and Andreazza, A.C. (2015) The role of neurotrophins in bipolar disorder, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **56**, 122–128.

44. Li, X., Wolf, M.E. (2015) Multiple faces of BDNF in cocaine addiction, *Behav. Brain Res.*, **279**, 240–254.
45. Pitts, E.G., Taylor, J.R., and Gourley, S.L. (2016) Prefrontal cortical BDNF: A regulatory key in cocaine- and food-reinforced behaviors, *Neurobiol. Dis.*, **91**, 326–335.
46. Rumajogee, P., Madeira, A., Verge, D., Hamon, M., and Miquel, M.C. (2002) Up-regulation of the neuronal serotonergic phenotype in vitro: BDNF and cAMP share Trk B-dependent mechanisms, *J. Neurochem.*, **83**, 1525–1528.
47. Celada, P., Siuciak, J.A., Tran, T.M., Altar, C.A., and Tepper, J.M. (1996) Local infusion of brain-derived neurotrophic factor modifies the firing pattern of dorsal raphe serotonergic neurons, *Brain Res.*, **712**, 293–298.
48. Siuciak, J.A., Boylan, C., Fritsche, M., Altar, C.A., and Lindsay, R.M. (1996) BDNF increases monoaminergic activity in rat brain following intracerebroventricular or intraparenchymal administration, *Brain Res.*, **710**, 11–20.
49. Mamounas, L.A., Altar, C.A., Blue, M.E., Kaplan, D.R., Tessarollo, L., and Lyons, W.E. (2000) BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain, *J. Neurosci.*, **20**, 771–782.
50. Naumenko, V.S., Kondaurova, E.M., Bazovkina, D.V., Tsybko, A.S., Tikhonova, M.A., Kulikov, A.V., and Popova, N.K. (2012) Effect of brain-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in genetically predisposed to behavioral disorders mouse strains, *Neuroscience*, **214**, 59–67.
51. Naumenko, V.S., Bazovkina, D.V., Morozova, M.V., and Popova, N.K. (2013) Effects of brain-derived and glial cell line-derived neurotrophic factors on startle response and disrupted prepulse inhibition in mice of DBA/2J inbred strain, *Neurosci. Lett.*, **550**, 115–118.
52. Lyons, W.E., Mamounas, L.A., Ricaurte, G.A., Coppola, V., Reid, S.W., Bora, S.H., Wihler, C., Koliatsos, V.E., and Tessarollo, L. (1999) Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 15239–15244.
53. Trajkovska, V., Santini, M.A., Marcussen, A.B., Thomsen, M.S., Hansen, H.H., Mikkelsen, J.D., Arneberg, L., Kokaia, M., Knudsen, G.M., and Aznar, S. (2009) BDNF downregulates 5-HT_{2A} receptor protein levels in hippocampal cultures, *Neurochem. Int.*, **55**, 697–702.
54. Rios, M., Fan, G., Fekete, C., Kelly, J., Bates, B., Kuehn, R., Lechan, R.M., and Jaenisch, R. (2001) Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity, *Mol. Endocrinol.*, **15**, 1748–1757.
55. Rios, M., Lambe, E.K., Liu, R., Teillon, S., Liu, J., Akbarian, S., Roffler-Tarlov, S., Jaenisch, R., and Aghajanian, G.K. (2006) Severe deficits in 5-HT_{2A}-mediated neurotransmission in BDNF conditional mutant mice, *J. Neurobiol.*, **66**, 408–420.
56. Klein, A.B., Santini, M.A., Aznar, S., Knudsen, G.M., and Rios, M. (2010) Changes in 5-HT_{2A}-mediated behavior and 5-HT_{2A}- and 5-HT_{1A} receptor binding and expression in conditional brain-derived neurotrophic factor knock-out mice, *Neuroscience*, **169**, 1007–1016.
57. Galter, D., and Unsicker, K. (2000) Sequential activation of the 5-HT_{1A} serotonin receptor and TrkB induces the serotonergic neuronal phenotype, *Mol. Cell. Neurosci.*, **15**, 446–455.
58. Vaidya, V.A., Marek, G.J., Aghajanian, G.K., and Duman, R.S. (1997) 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex, *J. Neurosci.*, **17**, 2785–2795.
59. Molteni, R., Cattaneo, A., Calabrese, F., Macchi, F., Olivier, J.D., Racagni, G., Ellenbroek, B.A., Gennarelli, M., and Riva, M.A. (2010) Reduced function of the serotonin transporter is associated with decreased expression of BDNF in rodents as well as in humans, *Neurobiol. Dis.*, **37**, 747–755.
60. Calabrese, F., Guidotti, G., Middelmann, A., Racagni, G., Homberg, J., and Riva, M.A. (2013) Lack of serotonin transporter alters BDNF expression in the rat brain during early postnatal development, *Mol. Neurobiol.*, **48**, 244–256.
61. Calabrese, F., van der Doelen, R.H., Guidotti, G., Racagni, G., Kozicz, T., Homberg, J.R., and Riva, M.A. (2015) Exposure to early life stress regulates Bdnf expression in SERT mutant rats in an anatomically selective fashion, *J. Neurochem.*, **132**, 146–154.
62. Schiller, L., Donix, M., Jahkel, M., and Oehler, J. (2006) Serotonin 1A and 2A receptor densities, neurochemical and behavioural characteristics in two closely related mice strains after long-term isolation, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **30**, 492–503.
63. Lang, U.E., Gunther, L., Scheuch, K., Klein, J., Eckhart, S., Hellweg, R., Danker-Hopfe, H., and Oehler, J. (2009) Higher BDNF concentrations in the hippocampus and cortex of an aggressive mouse strain, *Behav. Brain Res.*, **197**, 246–249.
64. Popova, N.K. (2006) From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system, *Bioessays*, **28**, 495–503.
65. Popova, N.K., Voitenko, N.N., Kulikov, A.V., and Avgustinovich, D.F. (1991) Evidence for the involvement of central serotonin in mechanism of domestication of silver foxes, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **40**, 751–756.
66. Popova, N.K., Naumenko, V.S., Plyusnina, I.Z., and Kulikov, A.V. (2005) Reduction in 5-HT_{1A} receptor density, 5-HT_{1A} mRNA expression, and functional correlates for 5-HT_{1A} receptors in genetically defined aggressive rats, *J. Neurosci. Res.*, **80**, 286–292.
67. Maragakis, N.J., Rothstein, J.D. (2006) Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease, *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, **2**, 679–689.
68. Capani, F., Quarracino, C., Caccuri, R., and Sica, R.E. (2016) Astrocytes as the main players in primary degenerative disorders of the human central nervous system, *Front. Aging Neurosci.*, **8** doi: 10.3389/fnagi.2016.00045.
69. Pascual, A., Hidalgo-Figueroa, M., Gomez-Diaz, R., and Lopez-Barneo, J. (2011) GDNF and protection of adult central catecholaminergic neurons, *J. Mol. Endocrinol.*, **46**, 83–92.
70. Ibanez, C.F., and Andressoo, J.O. (2016) Biology of GDNF and its receptors – Relevance for disorders of the central nervous system, *Neurobiol. Dis.*, doi: 10.1016/j.nbd.2016.01.021.
71. Airaksinen, M.S., and Saarma, M. (2002) The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value, *Nat. Rev. Neurosci.*, **3**, 383–394.
72. Sariola, H., and Saarma, M. (2003) Novel functions and signalling pathways for GDNF, *J. Cell Sci.*, **116**, 3855–3862.
73. Sun, X.L., Chen, B.Y., Duan, L., Xia, Y., Luo, Z.J., Wang, J.J., Rao, Z.R., and Chen, L.W. (2014) The proform of glia cell line-derived neurotrophic factor: a potentially biologically active protein, *Mol. Neurobiol.*, **49**, 234–250.
74. Immonen, T., Alakuijala, A., Hytonen, M., Sainio, K., Poteryaev, D., Saarma, M., Pasternack, M., and Sariola, H. (2008) A proGDNF-related peptide BEP increases synaptic excitation in rat hippocampus, *Exp. Neurol.*, **210**, 793–796.
75. Bradley, L.H., Fuqua, J., Richardson, A., Turchan-Cholewo, J., Ai, Y., Kelps, K.A., Glass, J.D., He, X., Zhang, Z., Grondin, R., Littrell, O.M., Huettl, P., Pomerleau, F., Gash, D.M., and Gerhardt, G.A. (2010) Dopamine neuron stimulating actions of a GDNF propeptide, *PLoS One*, **5**, doi: 10.1371/journal.pone.0009752.

76. Saavedra, A., Baltazar, G., and Duarte, E.P. (2008) Driving GDNF expression: the green and the red traffic lights, *Prog. Neurobiol.*, **86**, 186–215.
77. Ledda, F., Paratcha, G., Sandoval-Guzman, T., and Ibanez, C.F. (2007) GDNF and GFR α 1 promote formation of neuronal synapses by ligand-induced cell adhesion, *Nat. Neurosci.*, **10**, 293–300.
78. Naumenko, V.S., Kondaurova, E.M., Bazovkina, D.V., Tsybko, A.S., Ilchibaeva, T.V., Khotskin, N.V., Semenova, A.A., and Popova, N.K. (2014) Effect of GDNF on depressive-like behavior, spatial learning and key genes of the brain dopamine system in genetically predisposed to behavioral disorders mouse strains, *Behav. Brain Res.*, **274**, 1–9.
79. Igarashi, Y., Chiba, H., Utsumi, H., Miyajima, H., Ishizaki, T., Gotoh, T., Kuwahara, K., Tobioka, H., Satoh, M., Mori, M., and Sawada, N. (2000) Expression of receptors for glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and neurturin in the inner blood-retinal barrier of rats, *Cell Struct. Funct.*, **25**, 237–241.
80. Nishikiori, N., Osanai, M., Chiba, H., Kojima, T., Mitamura, Y., Ohguro, H., and Sawada, N. (2007) Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy, *Diabetes*, **56**, 1333–1340.
81. Shimizu, F., Sano, Y., Saito, K., Abe, M.A., Maeda, T., Haruki, H., and Kanda, T. (2012) Pericyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor increase the expression of claudin-5 in the blood-brain barrier and the blood-nerve barrier, *Neurochem. Res.*, **37**, 401–409.
82. Rocha, S.M., Cristovao, A.C., Campos, F.L., Fonseca, C.P., and Baltazar, G. (2012) Astrocyte-derived GDNF is a potent inhibitor of microglial activation, *Neurobiol. Dis.*, **47**, 407–415.
83. Allen, S.J., Watson, J.J., Shoemark, D.K., Barua, N.U., and Patel, N.K. (2013) GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration, *Pharmacol. Ther.*, **138**, 155–175.
84. Lin, P.Y., and Tseng, P.T. (2015) Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: a meta-analytic study, *J. Psychiatr. Res.*, **63**, 20–27.
85. Liu, Q., Zhu, H.Y., Li, B., Wang, Y.Q., Yu, J., and Wu, G.C. (2012) Chronic clomipramine treatment restores hippocampal expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in a rat model of depression, *J. Affect. Disord.*, **141**, 367–372.
86. Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., Otsuki, K., Yamagata, H., Hobara, T., Suzuki, T., Miyata, N., and Watanabe, Y. (2011) Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events, *Neuron*, **69**, 359–372.
87. Verity, A.N., Wyatt, T.L., Lee, W., Hajos, B., Baecker, P.A., Eglen, R.M., and Johnson, R.M. (1999) Differential regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression in human neuroblastoma and glioblastoma cell lines, *J. Neurosci. Res.*, **55**, 187–197.
88. Nakashima, S., Matsuyama, Y., Yu, Y., Kiuchi, K., and Ishiguro, N. (2004) Suppression of GDNF production by MPSS treatment following spinal cord injury in the rat, *Neuroreport*, **15**, 2337–2340.
89. Henkel, A.W., Alali, H., Devassy, A., Alawadi, M.M., and Redzic, Z.B. (2014) Antagonistic interactions between dexamethasone and fluoxetine modulate morphodynamics and expression of cytokines in astrocytes, *Neuroscience*, **280**, 318–327.
90. McEwen, B.S., Bowles, N.P., Gray, J.D., Hill, M.N., Hunter, R.G., Karatsoreos, I.N., and Nasca, C. (2015) Mechanisms of stress in the brain, *Nat. Neurosci.*, **18**, 1353–1363.
91. Maheu, M., Lopez, J.P., Crapper, L., Davoli, M.A., Turecki, G., and Mechawar, N. (2015) MicroRNA regulation of central glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) signalling in depression, *Transl. Psychiatry*, **5**, doi: 10.1038/tp.2015.11.
92. Ducray, A., Krebs, S.H., Schaller, B., Seiler, R.W., Meyer, M., and Widmer, H.R. (2006) GDNF family ligands display distinct action profiles on cultured GABAergic and serotonergic neurons of rat ventral mesencephalon, *Brain Res.*, **1069**, 104–112.
93. Семёнова А.А., Базовкина Д.В., Цыбко А.С., Науменко В.С., Попова Н.К. (2013) Влияние GDNF на поведение мышей линии ASC с высокой наследственной предрасположенностью к каталепсии, *Журн. выш. нервн. деят.*, **63**, 495–501.
94. Naumenko, V.S., Bazovkina, D.V., Semenova, A.A., Tsybko, A.S., Ilchibaeva, T.V., Kondaurova, E.M., and Popova, N.K. (2013) Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders, *J. Neurosci. Res.*, **91**, 1628–1638.
95. Цыбко А.С., Ильчибаева Т.В., Кондаурова Е.М., Базовкина Д.В., Науменко В.С. (2014) Эффект центрального введения нейротрофических факторов BDNF и GDNF на функциональную активность и экспрессию серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов у мышей, генетически предрасположенных к депрессивно-подобному поведению, *Мол. биол.*, **48**, 983–989.
96. Hisaoka, K., Nishida, A., Takebayashi, M., Koda, T., Yamawaki, S., and Nakata, Y. (2004) Serotonin increases glial cell line-derived neurotrophic factor release in rat C6 glioblastoma cells, *Brain Res.*, **1002**, 167–170.
97. Tsuchioka, M., Takebayashi, M., Hisaoka, K., Maeda, N., and Nakata, Y. (2008) Serotonin (5-HT) induces glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA expression via the transactivation of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in rat C6 glioma cells, *J. Neurochem.*, **106**, 244–257.
98. Menegola, E., Broccia, M.L., Di Renzo, F., Massa, V., and Giavini, E. (2004) Effects of excess and deprivation of serotonin on in vitro neuronal differentiation, *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.*, **40**, 52–56.
99. Hisaoka, K., Nishida, A., Koda, T., Miyata, M., Zensho, H., Morinobu, S., Ohta, M., and Yamawaki, S. (2001) Antidepressant drug treatments induce glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) synthesis and release in rat C6 glioblastoma cells, *J. Neurochem.*, **79**, 25–34.
100. Mercier, G., Lennon, A.M., Renouf, B., Dessouroux, A., Ramauge, M., Courtin, F., and Pierre, M. (2004) MAP kinase activation by fluoxetine and its relation to gene expression in cultured rat astrocytes, *J. Mol. Neurosci.*, **24**, 207–216.
101. Golan, M., Schreiber, G., and Avissar, S. (2011) Antidepressants elevate GDNF expression and release from C6 glioma cells in a β -arrestin1-dependent, CREB interactive pathway, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **14**, 1289–1300.
102. Zhang, X., Zhang, Z., Xie, C., Xi, G., Zhou, H., Zhang, Y., and Sha, W. (2008) Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in depressed patients, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **32**, 886–890.
103. Naumenko, V.S., Popova, N.K., Lacivita, E., Leopoldo, M., and Ponimaskin, E.G. (2014) Interplay between serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in depressive disorders, *CNS Neurosci. Ther.*, **20**, 582–590.
104. Montgomery, D.L. (1994) Astrocytes: form, functions, and roles in disease, *Vet. Pathol.*, **31**, 145–167.

**NEUROTROPHIC FACTORS (BDNF, GDNF)
AND THE SEROTONERGIC SYSTEM****N. K. Popova*, T. V. Ilchibaeva,
and V. S. Naumenko***Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch,
Russian Academy of Sciences, 630090 Novosibirsk, Russia;
E-mail: npopova@bionet.nsc.ru; rbicehok@mail.ru;
naumenko2002@mail.ru*

Received October 13, 2016

Revision received November 16, 2016

Neurotrophic factors play an important role in development, differentiation, synaptogenesis, surviving of brain neurons, and in the process of adaptation to external influences. The serotonergic (5-HT) system is another main factor of development and brain neuroplasticity. In this review, results of our own studies and literature data on interaction of brain-derived neurotrophic factor, BDNF, and glial cell-line-derived neurotrophic factor, GDNF, with the brain 5-HT system are provided. Special attention is paid to comparison of BDNF with GDNF, which belongs to a different family of neurotrophic factors and is considered, mainly, as the dopaminergic system controller. The data presented in the review indicate that: (i) BDNF and GDNF interact with brain 5-HT by a feedback system, performing autoregulation of complex system 5-HT–neurotrophic factors; (ii) GDNF, like BDNF, stimulates the growth of the 5-HT neurons and affect the expression of key genes of the brain 5-HT systems – tryptophan hydroxylase-2, 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. In turn, 5-HT affects the expression of genes controlling BDNF and GDNF; (iii) the difference between BDNF and GDNF appears at different levels, and the relative distribution of the expression of these factors in brain structures (BDNF expression is highest in the hippocampus and the cerebral cortex, GDNF expression – in the striatum) in a different reaction of 5-HT_{2A} receptors to BDNF and GDNF and in a different effect on certain forms of behavior.

Keywords: neurotrophic factors, serotonergic system, brain-derived neurotrophic factor BDNF, glial cell-line-derived neurotrophic factor GDNF, interplay between 5-HT system and neurotrophic factors