

# ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

УДК 616.8-091.81:616-89-008.1:615.214:616.036

Для цитирования: Михалицкая Е.В., Левчук Л.А. Нейропластичность мозга: мозговой нейротрофический фактор и протеинкиназные сигнальные пути (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 3 (116). С. 44-53. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3\(116\)-44-53](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3(116)-44-53)

## Нейропластичность мозга: мозговой нейротрофический фактор и протеинкиназные сигнальные пути

Михалицкая Е.В., Левчук Л.А.

*НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4*

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** В основе нейропластичности лежат такие процессы в нейронах, как функциональные и структурные изменения в головном мозге, обеспечивающие адаптацию к окружающей среде, обучение, память, реабилитацию после травм и стрессовых воздействий на головной мозг. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) представляет собой универсальный нейротрофин, способствующий развитию мозга, выживанию нейронов и поддержанию ветвления дендритов и, как следствие, синаптической пластичности. Эффекты BDNF связаны с активацией нескольких молекулярных сигнальных каскадов. BDNF контролирует физиологические функции глутаматергической, ГАМК-ергической и серотонинергической систем. Обладая нейропротективной функцией, BDNF препятствует развитию оксидативного стресса. **Цель:** провести анализ современных представлений об участии мозгового нейротрофического фактора и связанных с ним протеинкиназных сигнальных путей в структуре нейропластичности мозга. **Обсуждение.** В литературном обзоре отражены современные представления об участии BDNF и связанных с ним внутриклеточных сигнальных молекул в пластичности нейронов головного мозга человека. Особое внимание уделено перспективам применения мозгового нейротрофического фактора и протеинкиназ в персонализированной психиатрии. Протеинкиназные сигнальные пути, связанные с BDNF, задействованные в процессах нейропластичности, могут являться потенциальными мишенями при разработке новых методов фармакотерапии, диагностики психических расстройств, прогноза эффективности психотропной терапии и развития побочных эффектов.

**Ключевые слова:** нейропластичность, мозговой нейротрофический фактор, внутриклеточные регуляторные белки, психические расстройства.

### ВВЕДЕНИЕ

Передача сигналов нейротрофического фактора в ЦНС человека за последнее десятилетие стала важным направлением исследований, поскольку она модулирует нейронную пластичность, нейрогенез и поведение человека в течение всей его жизни [1]. Нейропластичность – это способность мозга изменять свою структуру и перестраивать связи, усиливая или ослабляя синаптическую передачу [2], помогая организму адаптироваться к изменениям окружающей среды и восстанавливаться после травм головного мозга [3]. Важную роль в процессе нейропластичности занимает активация BDNF-связанных молекулярных каскадов [4], включая сигнальные пути, способствующие повышению эффективности синаптической передачи. Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли дисрегуляции внутриклеточных сигнальных путей в патогенезе

ряда психических расстройств [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Концентрация BDNF в сыворотке крови может выступать информативным маркером динамики выраженности психопатологической симптоматики и исхода заболевания в рамках компенсаторно-восстановительных процессов.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ современных представлений об участии мозгового нейротрофического фактора и связанных с ним протеинкиназных сигнальных путей в структуре нейропластичности мозга.

### Связь мозгового нейротрофического фактора с нейропластичностью

Фундаментальный принцип, лежащий в основе нейропластичности – это пластичность синаптических связей, которые постоянно разрушаются или воссоздаются, при этом баланс этих противоположных процессов во многом зависит от активности нейронов [3].

Длительный стресс, изменяя нейропластичность, влияет на морфологию и плотность дендритов и дендритных шипов в определенных участках головного мозга (например, в прилежащем ядре или префронтальной коре), способствуя снижению их количества и атрофии [11]. В то время как процессы обучения и памяти, напротив, повышают эффективность синаптической пластичности, в том числе за счет изменения морфологии дендритных шипов в нейронах. Образование шипов в нейронах гиппокампа индуцируется, помимо прочего, активацией сигнального пути BDNF – тирозинкиназы B (TrkB) с последующей активацией молекулярных каскадов [4]. Это сопровождается активацией сигнальных путей, способствующих повышению эффективности синаптической передачи, что позволяет осуществлять определенные поведенческие реакции. Снижение BDNF при хроническом стрессе может способствовать потере дендритных шипов [12]. BDNF является членом подсемейства высококонсервативных белков-нейротрофинов [13], включающего также фактор роста нервов, нейротрофин-3 и нейротрофин-4 [14]. Нейротрофины играют ключевую роль в биологических процессах в нервной системе человека (в глиальных и преимущественно в нейрональных клетках), хотя могут синтезироваться и в других периферических органах [15]. BDNF – универсальный нейротрофин, способствующий развитию мозга, выживанию нейронов [16], поддержанию ветвления дендритов и, как следствие, нейропластичности [12, 17]. Во взрослом мозге BDNF показывает высокий уровень экспрессии и регулирует как возбуждающую, так и тормозную синаптическую передачу [18]. BDNF экспрессируется во всех областях мозга, особенно в гиппокампе и коре головного мозга. Важно также отметить, что нейротрофины в основном оказывают локальное действие в месте высвобождения. Экспрессия BDNF регулируется во время транскрипции и трансляции, а также посттрансляционными модификациями. Его транскрипция контролируется множеством промоторов, обеспечивающих экспрессию, зависимость от активности нейронов и тканеспецифичности [18]. Кроме того, экспрессия специфических экзонов BDNF может регулироваться эпигенетическими механизмами [19], что предполагает динамическое влияние окружающей среды на уровень BDNF.

Существует множество функциональных изоформ BDNF, каждая из которых имеет различный уровень экспрессии в разных областях мозга. К примеру, BDNF первоначально синтезируется в виде предшественника Pro-BDNF, который может храниться в дендритах или аксонах [20]. На своем N-конце Pro-BDNF содержит сигнальные

пептиды, за которыми следует Pro-область [15]. Pro-BDNF может подвергнуться либо внутри-, или внеклеточному расщеплению [21] с образованием зрелого BDNF (mBDNF) и пропептида BDNF, либо секретироваться как самостоятельный функциональный белок [22]. Эффекты mBDNF реализуются активацией тропомиозинового тирозинкиназного рецептора B (TrkB) и неспецифичного p75 рецептора [23].

В нейрональных клетках как Pro-BDNF, так и mBDNF высвобождаются после деполяризации клеточной мембраны и связываются с уникальными мишенями: рецептором нейротрофина p75 и рецептором TrkB соответственно.

Функции pro-BDNF и mBDNF зачастую связаны с противоположными эффектами на клетку. Например, в гиппокампе связывание pro-BDNF с рецепторами p75 опосредованно вызывает долгосрочное угнетение и апоптоз [24]. С другой стороны, специфическое связывание зрелой формы BDNF с рецепторами TrkB приводит к их гомодимеризации и внутриклеточному фосфорилированию, что способствует долгосрочному потенцированию [12] и выживанию клеток [15].

Эффекты BDNF связаны с активацией нескольких протеинкиназных сигнальных путей, таких как PI3K/AKT-, MAPK/ERK- и PLC $\gamma$ -сигнальный путь, а также BDNF может влиять на работу синапсов через передачу сигналов mTOR, которая регулирует локальный синтез белка и обеспечивает синаптическую пластичность [25].

Еще одним доказательством множественной регуляции функций BDNF служит тот факт, что BDNF может поступать из нескольких локальных источников в синапсе. Помимо высвобождения BDNF из пресинаптической мембраны, он также может синтезироваться микроглией, астроцитами и постсинаптическим компартментом в низкой, но физиологически важной концентрации.

Дефицит передачи сигналов BDNF обуславливает его роль в патогенезе ряда заболеваний головного мозга и психических расстройств, таких как болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, ишемический инсульт [26, 27], зависимость от психоактивных веществ [28, 29], расстройства пищевого поведения, расстройства настроения [30, 31, 32], шизофрения [33, 34, 35]. В то же время BDNF усиливает возбудимость нейронов, а его экспрессия повышена в областях головного мозга, вовлеченных в эпилептогенез.

#### **Внутриклеточные сигнальные пути, связанные с BDNF**

Дисрегуляция внутриклеточных сигнальных путей играет важную роль в патогенезе психических расстройств [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Протеинкиназные сигнальные пути, связанные с BDNF, задействованы в нейробиологических процессах и могут быть

мишенями при разработке новых методов фармакотерапии, прогноза течения и диагностики психических расстройств. Связывание BDNF с его высокоаффинным рецептором TrkB приводит к фосфорилированию TrkB. После этого он димеризуется и аутофосфорилируется по остаткам тирозина во внутриклеточных доменах [15], тем самым активируя три важных внутриклеточных сигнальных каскада: PI3K/АКТ-сигнальный путь, MAPK/ERK-сигнальный путь и PLC $\gamma$ -сигнальный путь [36]. Эти нисходящие сигнальные пути активируются независимо и регулируют разные молекулярные процессы, влияющие на клеточную структуру и ряд функций, включая выживание, рост, дифференцировку нейронов [37].

#### **PI3K/АКТ-сигнальный путь**

Одним из сигнальных путей, через которые BDNF выполняет регуляторную функцию, является PI3K/АКТ-сигнальный путь. Связывание BDNF с его высокоаффинной рецепторной тропомиозинродственной киназой B (TrkB) приводит к фосфорилированию рецептора в положении Tyr516. Посредством Ras-зависимых и Ras-независимых путей это приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [34].

Впоследствии фосфоинозитиды, генерируемые PI3K, и фосфоинозитид-зависимые киназы совместно активируют протеинкиназу АКТ посредством её фосфорилирования по треонину-308 [38]. Протеинкиназы АКТ регулируют ряд клеточных функций: рост и пролиферацию клеток, апоптоз, ангиогенез и клеточный метаболизм [39, 40]. Это достигается благодаря тому, что мишенями АКТ являются более 100 белков. АКТ занимает важное место в негативной регуляции GSK-3 $\beta$  (киназа гликогенсинтазы 3 $\beta$ ), который в клетке постоянно находится в активной форме [41]. BDNF через активацию АКТ может блокировать GSK-3 $\beta$  и тем самым способствовать нейрональной поляризации, росту и ветвлению аксонов нейронов. Помимо АКТ, большое количество киназ фосфорилирует GSK-3 $\beta$ : протеинкиназы A и C, киназы PrkG1 (cGMP-dependent protein kinase), ILK (Integrin-linked kinase), RSK (Ribosomal protein S6 kinase).

Опубликованы данные, что АКТ усиливает mTOR-опосредованную трансляцию белка. Эта функция обусловлена тем, что АКТ фосфорилирует и активирует комплекс mTORC1, который является активатором синтеза белка, инициируя трансляцию и биогенез рибосом. Инициация клеточного роста детерминирована, помимо прочего, ингибированием TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2) и PRAS40 (Proline-rich Akt substrate of 40 kDa), а также активацией S6K и eIF4E (Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E) [38].

Торможение процесса апоптоза посредством АКТ осуществляется за счет следующих факторов:

ингибирование проапоптотических белков семейства BH3-only, связывающих антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-XL, ингибирование проапоптотического фермента каспазы-9, активация NF- $\kappa$ B-сигнального пути, ингибирование JNK- и p38-сигнального пути. Кроме того, в настоящее время в литературе приводятся доказательства того, что АКТ может опосредовать активацию CREB и CRE-опосредованную транскрипцию в клеточных линиях в ответ на внешние стимулы.

Опосредованно, через PIP2, в регуляции мозгового нейротрофического фактора участвует протеинкиназа PIP5K2A (фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа тип 2 альфа) – фермент, который катализирует фосфорилирование фосфатидилинозитол-5-фосфата в 4-м положении инозитольного кольца с образованием фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (PIP2). Мембранный фосфолипид PIP2 играет центральную роль в фосфоинозитидной сигнальной трансдукции, перемещении синаптических везикул, дофаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии [42, 43].

#### **MAPK/ERK-сигнальный путь**

Еще одним механизмом действия BDNF может считаться стимуляция передачи сигналов ERK1/2 (MAPK/ERK-сигнальный путь) [44]. Термин MAPK, как правило, используется для обозначения совокупности белков суперсемейства сигнальных каскадов, включая ERK, JNK и p38 киназы. MAPK-путь является основной точкой сходимости во всех протеинкиназных сигнальных путях, осуществляя регуляцию роста и дифференцировки клеток, пластичности нейронов [45].

Фосфорилирование TrkB по Tyr516 путем последовательного фосфорилирования приводит к активации ERK1/2, которая влияет на зависимую от синтеза белка пластичность путем активации CREB, а также усиливает передачу сигналов через mTOR киназу, которая регулирует трансляцию белка и долгосрочные синаптические изменения [36].

Нисходящей мишенью MAPK-пути является транскрипционный фактор CREB. Он содержит C-концевой домен, который обеспечивает связывание ДНК, и лейциновый домен, который облегчает её димеризацию. Таким образом, CREB регулирует широкий спектр клеточных функций, связывая CRE-последовательность ДНК и изменяя экспрессию генов [46].

Список предполагаемых генов-мишеней CREB в настоящее время составляет более 100 и включает гены, контролируемые нейротрансмиссией, клеточные функции, сигнальную трансдукцию, транскрипцию, метаболизм и нейропластичность. Показано, что CREB не только играет важную роль в развитии зависимости от психоактивных веществ, но и вовлечен в формирование субклинических и клинических проявлений тревоги и депрессии [47].

Нейротрофические факторы роста обладают способностью запускать параллельные пути, ведущие к фосфорилированию CREB через активацию одного рецептора. Известно, что фосфорилирование CREB в нейронах регулируется несколькими молекулами, а именно PKA (Protein kinase A), CaMKIV (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase type IV), ERK и p38. В нейронах они могут фосфорилировать CREB в условиях гипоксии и окислительного стресса. Данный факт позволяет выдвинуть предположение, что активация CREB-зависимой программы выживания может представлять собой клеточную форму защиты. В то время как PKA и CaMKIV фосфорилируют CREB напрямую, ERK и p38 MAPK фосфорилируют CREB косвенно в процессе, опосредованном RSK и MAPKAP киназой 2, соответственно [48]. Так как транскрипционный фактор CREB регулирует экспрессию разнообразных генов ЦНС, в последнее время он стал рассматриваться в качестве белка, участвующего в патогенезе психических расстройств.

#### PLC $\gamma$ -сигнальный путь

Среди семейств белков, участвующих в передаче сигнала, существуют ферменты, которые генерируют вторичные мессенджеры из PIP2. Таким ферментом является фосфолипаза C (PLC). Так же, как и в других семействах PLC, фермент PLC $\gamma$  является ключевым компонентом процессов в сигнальных сетях, регулируемых различными внеклеточными сигналами [49]. Он имеет доменную структуру, за счет чего может участвовать в ряде клеточных реакций и обладать способностью аутоингибирования. Белки семейства PLC $\gamma$ ,  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2 активируются рецепторными и нерцепторными протеин-тирозинкиназами [50]. Фосфорилирование TrkB по Tyr817 приводит к активации PLC $\gamma$ , который гидролизует фосфатидилинозитиды с образованием диацилглицерола (DAG) и 1,4,5-трифосфата инозита (IP3). DAG активирует протеинкиназу C, в то время как IP3 стимулирует высвобождение Ca $^{2+}$  из внутриклеточных запасов, повышая активацию Ca $^{2+}$ -кальмодулин-зависимых протеинкиназ и других Ca $^{2+}$ -регулируемых мишеней, таких как аденилатциклаза и фактор транскрипции CREB [50]. Продемонстрировано, что индуцированное антидепрессантами аутофосфорилирование TrkB специфически активирует путь TrkB-PLC $\gamma$ , но не MAPK/ERK и PI3K/AKT.

**Мозговой нейротрофический фактор и протеинкиназы: перспективы применения в персонализированной психиатрии**

В ряде исследований показано, что BDNF, AKT, GSK-3, PIP5K2A могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры шизофрении, биполярного аффективного расстройства, депрессивных расстройств [51, 52, 53, 54]. Большинство

назначаемых психотропных препаратов (в частности антипсихотические препараты, антидепрессанты и нормотимики) реализуют терапевтические эффекты через изменение активности сигнальных протеинкиназ, что позволяет рассматривать их в качестве фармакологических мишеней [55, 56]. Оценка динамики уровня BDNF в процессе психофармакотерапии, электросудорожной терапии или реабилитации уже достаточно широко применяется при неврологических и психических расстройствах [57, 58, 59, 60]. Гены, кодирующие BDNF, и связанные с ним киназы зачастую являются фармакогенетическими маркерами в персонализированной психиатрии и позволяют объективно оценивать ответ на фармакотерапию антипсихотическими и антидепрессивными препаратами и прогнозировать риск развития побочных эффектов [61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]. Относительно новым и перспективным направлением является разработка новых психотропных препаратов на основе молекул внутриклеточных сигнальных путей, однако в настоящее время исследования в данном направлении осуществляются на экспериментальных моделях [68].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мозговой нейротрофический фактор и активируемые им протеинкиназные сигнальные пути играют важную роль в физиологических и патологических процессах нейропластичности. BDNF посредством активации различных внутриклеточных механизмов регулирует ряд важнейших клеточных функций нейронов головного мозга, таких как рост, дифференцировка, выживание, что позволяет индивиду осуществлять определенные поведенческие реакции. В последние годы накапливается всё больше данных о важной роли BDNF в патологических процессах в нейронах, в том числе при психических, аддиктивных и неврологических расстройствах. Углубленное понимание данных механизмов в перспективе может помочь в поиске мишеней для создания новых методов психофармакотерапии, определения ближайшего и отдаленного прогноза и диагностики психических расстройств.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Обзор литературы подготовлен в рамках выполнения комплексной темы НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири», регистрационный номер 122020200054-8.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пальцын А.А. Нейротрофический фактор мозга – BDNF. Патогенез. 2019. Т. 17, № 3. С. 83–88. Paltsyn AA. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Pathogenesis. 2019;17(3):83-88 (in Russian).
2. Albert PR. Adult neuroplasticity: A new “cure” for major depression? *J Psychiatry Neurosci*. 2019 Mar 1;44(3):147-150. doi: 10.1503/jpn.190072. PMID: 31038297; PMCID: PMC6488487.
3. Gulyaeva NV. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry (Mosc)*. 2017 Mar;82(3):237-242. doi: 10.1134/S0006297917030014. PMID: 28320264.
4. Anderson EM, Wissman AM, Chemplanikal J, Buzin N, Guzman D, Larson EB, Neve RL, Nestler EJ, Cowan CW, Self DW. BDNF-TrkB controls cocaine-induced dendritic spines in rodent nucleus accumbens dissociated from increases in addictive behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 29;114(35):9469-9474. doi: 10.1073/pnas.1702441114. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28808012; PMCID: PMC5584417.
5. Duda P, Hajka D, Wójcicka O, Rakus D, Gizak A. GSK3 $\beta$ : A Master Player in Depressive Disorder Pathogenesis and Treatment Responsiveness. *Cells*. 2020 Mar 16;9(3):727. doi: 10.3390/cells9030727. PMID: 32188010; PMCID: PMC7140610.
6. Losenkov IS, Mulder NJV, Levchuk LA, Vyalova NM, Loonen AJM, Bosker FJ, Simutkin GG, Boiko AS, Bokhan NA, Wilffert B, Hak E, Schmidt AF, Ivanova SA. Association Between BDNF Gene Variant Rs6265 and the Severity of Depression in Antidepressant Treatment-Free Depressed Patients. *Front Psychiatry*. 2020 Feb 12;11:38. doi: 10.3389/fpsy.2020.00038. PMID: 32116853; PMCID: PMC7028755.
7. Matsuda S, Ikeda Y, Murakami M, Nakagawa Y, Tsuji A, Kitagishi Y. Roles of PI3K/AKT/GSK3 Pathway Involved in Psychiatric Illnesses. *Diseases*. 2019 Feb 13;7(1):22. doi: 10.3390/diseases7010022. PMID: 30781836; PMCID: PMC6473240.
8. Petrikis P, Polyzou A, Premeti K, Roumelioti A, Karampas A, Georgiou G, Grigoriadis D, Leonarditis G. GSK3 $\beta$  and mTORC1 Represent 2 Distinct Signaling Markers in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Drug-Naive, First Episode of Psychosis Patients. *Schizophr Bull*. 2022 Sep 1;48(5):1136-1144. doi: 10.1093/schbul/sbac069. PMID: 35757972; PMCID: PMC9434466.
9. Mohammadi A, Amooeian VG, Rashidi E. Dysfunction in Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling Pathway and Susceptibility to Schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Curr Gene Ther*. 2018;18(1):45-63. doi: 10.2174/1566523218666180302163029. PMID: 29512462.
10. Бойко А.С., Бохан Н.А., Бунева В.Н., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Иванова С.А., Ключник Т.П., Корнетова Е.Г., Лосенков И.С., Олейчик И.В., Семке А.В., Смирнова Л.П., Узбеков М.Г., Федоренко О.Ю. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017. 148 с. Boiko AS, Bokhan NA, Buneva VN, Vetlugina TP, Zozulya SA, Ivanova SA, Klyushnik TP, Kornetova EG, Losenkov IS, Oleichik IV, Semke AV, Smirnova LP, Uzbekov MG, Fedorenko OYu. Biological markers of schizophrenia: search and clinical application. Novosibirsk: Publishing House of SB RAS, 2017:148 (in Russian).
11. Qiao H, Li MX, Xu C, Chen HB, An SC, Ma XM. Dendritic Spines in Depression: What We Learned from Animal Models. *Neural Plast*. 2016;2016:8056370. doi: 10.1155/2016/8056370. Epub 2016 Jan 10. PMID: 26881133; PMCID: PMC4736982.
12. Woo E, Sansing LH, Arnsten AFT, Datta D. Chronic stress weakens connectivity in the prefrontal cortex: architectural and molecular changes. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2021; 5: 24705470211029254. doi: 10.1177/24705470211029254.
13. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В., Семкина А.А., Иванова С.А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств. Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 58–58. Levchuk LA, Vyalyova NM, Mikhailitskaya EV, Semkina AA, Ivanova SA. The role of BDNF in the pathogenesis of neurological and mental disorders. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;6:58-58 doi: 10.17513/spno.28267 (in Russian).
14. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 Apr;38(3):579-593. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28623429; PMCID: PMC5835061.
15. Foltran RB, Diaz SL. BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin? *J Neurochem*. 2016 Jul;138(2):204-21. doi: 10.1111/jnc.13658. Epub 2016 May 31. PMID: 27167299.
16. Garrido R, Springer JE, Hennig B, Toborek M. Apoptosis of spinal cord neurons by preventing depletion nicotine attenuates arachidonic acid-induced of neurotrophic factors. *J Neurotrauma*. 2003 Nov;20(11):1201-13. doi: 10.1089/089771503322584628. PMID: 14651807.
17. Иванова С.А., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Бойко А.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры. Новосибирск: Изд-во «Наука» Сибирское отд-е, 2018. 199 с. Ivanova SA, Losenkov IS, Levchuk LA, Boiko AS, Vyalova NM, Simutkin GG, Bokhan NA. Depressive disorders: pathogenesis hypotheses and potential biological markers. Novosibirsk: Publishing House “Nauka” Siberian Branch, 2018:199 (in Russian).

18. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci.* 2019 Aug 7;13:363. doi: 10.3389/fncel.2019.00363. PMID: 31440144; PMCID: PMC6692714.
19. Lubin FD, Roth TL, Sweatt JD. Epigenetic regulation of BDNF gene transcription in the consolidation of fear memory. *J Neurosci.* 2008 Oct 15;28(42):10576-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1786-08.2008. PMID: 18923034; PMCID: PMC3312036.
20. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol.* 2003 Apr;69(5):341-74. doi: 10.1016/s0301-0082(03)00019-4. Erratum in: *Prog Neurobiol.* 2004 Feb;72(2):165-6. PMID: 12787574.
21. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, Murphy RA. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem.* 2001 Apr 20;276(16):12660-6. doi: 10.1074/jbc.M008104200. Epub 2001 Jan 10. PMID: 11152678.
22. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, Teng KK, Yung WH, Hempstead BL, Lu B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science.* 2004 Oct 15;306(5695):487-91. doi: 10.1126/science.1100135. PMID: 15486301.
23. Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга. Обзор. *Биохимия.* 2017. Т. 82, вып. 3. С. 449-459. Popova NK, Pchibaeva TV, Naumenko VS. Neurotrophic factors (BDNF, GDNF) and the serotonergic system of the brain. Review. *Biochemistry.* 2017;82(3):449-459 (in Russian).
24. Friedman WJ. Proneurotrophins, seizures, and neuronal apoptosis. *Neuroscientist.* 2010 Jun;16(3):244-52. doi: 10.1177/1073858409349903. Epub 2010 Apr 1. PMID: 20360602; PMCID: PMC2956880.
25. Cholewinski T, Pereira D, Moerland M, Jacobs GE. MTORC1 signaling as a biomarker in major depressive disorder and its pharmacological modulation by novel rapid-acting antidepressants. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology.* 2021 Oct 28;11:20451253211036814. doi: 10.1177/20451253211036814. PMID: 34733478; PMCID: PMC8558816.
26. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener.* 2022 Jan 28;11(1):4. doi: 10.1186/s40035-022-00279-0. PMID: 35090576; PMCID: PMC8796548.
27. Koroleva ES, Tolmachev IV, Alifirova VM, Boiko AS, Levchuk LA, Loonen AJM, Ivanova SA. Serum BDNF's Role as a Biomarker for Motor Training in the Context of AR-Based Rehabilitation after Ischemic Stroke. *Brain Sci.* 2020 Sep 9;10(9):623. doi: 10.3390/brainsci10090623. PMID: 32916851; PMCID: PMC7564457.
28. Levchuk LA, Meeder EMG, Roschina OV, Loonen AJM, Boiko AS, Michalitskaya EV, Epimakhova EV, Losenkov IS, Simutkin GG, Bokhan NA, Schellekens AFA, Ivanova SA. 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.* 2020 Apr 20;11:296. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00296. PMID: 32372985; PMCID: PMC7184244.
29. Mo M, Fu XY, Zhang XL, Zhang SC, Zhang HQ, Wu L, Li JL, Zhou L. Association of Plasma Pro-Brain-Derived Neurotrophic Factor (proBDNF)/Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor (mBDNF) Levels with BDNF Gene Val66Met Polymorphism in Alcohol Dependence. *Med Sci Monit.* 2021 Aug 20;27:e930421. doi: 10.12659/MSM.930421. PMID: 34415897; PMCID: PMC8406813.
30. Troyan AS, Levada OA. The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. *Front Psychiatry.* 2020 Aug 13;11:800. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00800. PMID: 32922315; PMCID: PMC7457028.
31. Chen S, Zhang Y, Yuan Y. The Combination of Serum BDNF, Cortisol and IFN-Gamma Can Assist the Diagnosis of Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021 Aug 26;17:2819-2829. doi: 10.2147/NDT.S322078. PMID: 34471356; PMCID: PMC8405229.
32. Ochi T, Vyalova NM, Losenkov IS, Levchuk LA, Osmanova DZ, Mikhailitskaya EV, Loonen AJM, Bosker FJ, Simutkin GG, Bokhan NA, Wilffert B, Ivanova SA. Investigating the potential role of BDNF and PRL genotypes on antidepressant response in depression patients: A prospective inception cohort study in treatment-free patients. *J Affect Disord.* 2019 Dec 1;259:432-439. doi: 10.1016/j.jad.2019.08.058. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31611000.
33. Корнетова Е.Г., Семке А.В., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Лобачева О.А., Семенюк К.А., Бойко А.С., Бохан Н.А. Шизофрения: биопсихосоциальная модель и конституционально-биологический подход. Томск: Изд-во «Интегральный Переплет», 2018. 174 с. Kornetova EG, Semke AV, Kornetov AN, Ivanova SA, Lobacheva OA, Semenyuk KA, Boiko AS, Bokhan NA. Schizophrenia: biopsychosocial model and constitutional-biological approach. Tomsk: Publishing House Integrated Casework Ltd, 2018:174 (in Russian).
34. Nieto R, Kukuljan M, Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front Psychiatry.* 2013 Jun 17;4:45. doi: 10.3389/fpsyt.2013.00045. PMID: 23785335; PMCID: PMC368382.

35. Dombi ZB, Szendi I, Burnet PWJ. Brain Derived Neurotrophic Factor and Cognitive Dysfunction in the Schizophrenia-Bipolar Spectrum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2022 May 24;13:827322. doi: 10.3389/fpsy.2022.827322. PMID: 35686181; PMCID: PMC9170985.
36. Barfield ET, Gourley SL. Prefrontal cortical trkB, glucocorticoids, and their interactions in stress and developmental contexts. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Dec;95:535-558. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.015. Erratum in: *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Feb 22. PMID: 30477984; PMCID: PMC6392187.
37. Leal G, Comprido D, Duarte CB. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76 Pt C:639-56. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.005. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23602987.
38. Hers I, Vincent EE, Tavaré JM. Akt signaling in health and disease. *Cell Signal*. 2011 Oct; 23(10):1515-27. doi: 10.1016/j.cellsig.2011.05.004. Epub 2011 May 17. PMID: 21620960.
39. Losenkov IS, Ivanova SA, Vyalova NM, Simutkin GG, Bokhan NA. The content of the AKT1/GSK-3 signal pathway proteins in peripheral blood mononuclear cells in patients with affective disorders. *Neurochemical Journal*. 2014;8(3):208-213. DOI: 10.1134/S1819712414030106
40. Fei E, Chen P, Zhang Q, Zhong Y, Zhou T. Protein Kinase B/Akt1 Phosphorylates Dysbindin-1A at Serine 10 to Regulate Neuronal Development. *Neuroscience*. 2022 May 10;490:66-78. doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.01.025. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35124166.
41. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 $\beta$  в патогенезе психических расстройств. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114, № 6. С. 93-100. Ivanova SA, Losenkov IS, Bokhan NA. Role of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in the pathogenesis of mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(6):93-100 (in Russian).
42. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Бохан Н.А. Генетические нарушения протеинкиназ при психических расстройствах на модели PIP5K2A, SGK1 и GSK-3 $\beta$ . Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2013. 85 с. Fedorenko OYu, Ivanova SA, Bokhan NA. Genetic disorders of protein kinases in mental disorders in the PIP5K2A, SGK1 and GSK-3 $\beta$  models. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2013:85 (in Russian)
43. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Семке В.Я. Влияние фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы (тип 2 альфа) на активность нейрональных KCNQ калиевых каналов в ооцитах *Xenopus laevis*. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2009. № 2. С. 59-64. Fedorenko OYu, Ivanova SA, Semke VYa. Effect of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase (type 2 alpha) on the activity of neuronal KCNQ potassium channels in *Xenopus laevis* oocytes. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2009;2:59-64 (in Russian).
44. Sun Y, Liu WZ, Liu T, Feng X, Yang N, Zhou HF. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis. *J Recept Signal Transduct Res*. 2015;35(6): 600-4. doi: 10.3109/10799893.2015.1030412. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26096166.
45. Calati R, Salvina Signorelli M, Balestri M, Marsano A, De Ronchi D, Aguglia E, Serretti A. Antidepressants in elderly: metaregression of double-blind, randomized clinical trials. *J Affect Disord*. 2013 May;147(1-3):1-8. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.053. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23245467.
46. Crisafulli C, Chiesa A, Han C, Lee SJ, Park MH, Balzarro B, Andrisano C, Patkar AA, Pae CU, Serretti A. Case-control association study for 10 genes in patients with schizophrenia: influence of 5HT1A variation rs10042486 on schizophrenia and response to antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Apr;262(3):199-205. doi: 10.1007/s00406-011-0278-3. Epub 2011 Nov 27. PMID: 22120873.
47. Hettema JE, Hendricks PS. Motivational interviewing for smoking cessation: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2010 Dec;78(6):868-84. doi: 10.1037/a0021498. PMID: 21114344.
48. Koga Y, Tsurumaki H, Aoki-Saito H, Sato M, Yatomi M, Takehara K, Hisada T. Roles of Cyclic AMP Response Element Binding Activation in the ERK1/2 and p38 MAPK Signalling Pathway in Central Nervous System, Cardiovascular System, Osteoclast Differentiation and Mucin and Cytokine Production. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 17;20(6):1346. doi: 10.3390/ijms20061346. PMID: 30884895; PMCID: PMC6470985.
49. Bunney TD, Esposito D, Mas-Droux C, Lamber E, Baxendale RW, Martins M, Cole A, Svergun D, Driscoll PC, Katan M. Structural and functional integration of the PLC $\gamma$  interaction domains critical for regulatory mechanisms and signaling deregulation. *Structure*. 2012 Dec 5;20(12):2062-75. doi: 10.1016/j.str.2012.09.005. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23063561; PMCID: PMC3532599.
50. Gierschik P, Buehler A, Walliser C. Activated PLC $\gamma$  breaking loose. *Structure*. 2012 Dec 5;20(12):1989-90. doi: 10.1016/j.str.2012.11.009. PMID: 23217678.
51. Смирнова Л.П., Паршукова Д.А., Ермаков Е.А., Дмитриева Е.М., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Логинова Л.В., Кротенко Н.М., Серёгин А.А., Летова А.А., Синянский Л.Е., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Результаты поиска биомаркеров шизофрении. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018. № 2 (99). С. 33-44. Smirnova L.P., Parshukova D.A., Ermakov E.A., Dmitrieva E.M., Boiko AS, Fedorenko OYu, Loginova LV, Krotenko NM, Seregin AA, Letova AA, Sinyansky LE, Kornetova EG, Ivanova SA. Outcomes of search for biomarkers

- of schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;2(99):33-44. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-33-44](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-33-44) (in Russian).
52. Singh S, Roy D, Marzouk T, Zhang JP. Peripheral Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*. 2022 Mar 22;12(4):414. doi: 10.3390/brainsci12040414. PMID: 35447946; PMCID: PMC9027267.
53. Mamtani H, Pathak H, Sakhardande KA, Gowda GS, Muliya KP, Moirangthem S, Reddi VSK, Varambally S. Can peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) be a potential biomarker of suicide risk in schizophrenia? *Schizophr Res*. 2022 May; 243:203-205. doi: 10.1016/j.schres.2022.03.010. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35398726.
54. Nieto RR, Carrasco A, Corral S, Castillo R, Gaspar PA, Bustamante ML, Silva H. BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review. *Front Psychiatry*. 2021 Jun 16;12:662407. doi: 10.3389/fpsy.2021.662407. PMID: 34220575; PMCID: PMC8242210.
55. Лосенков И.С., Плотников Е.В., Епимахова Е.В., Бойко А.С., Иванова С.А. Влияние органических солей лития на содержание белков Akt/mTOR-сигнального пути в мононуклеарах периферической крови больных биполярным аффективным расстройством. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2021. № 3 (112). С. 30-38. Losenkov IS, Plotnikov EV, Epimakhova EV, Boiko AS, Ivanova SA. Effect of organic lithium salts on the levels Akt/mTOR-signaling pathway proteins in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2021; 3 (112): 30-38. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3\(112\)-30-38](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3(112)-30-38) (in Russian).
56. Nawwar DA, Zaki HF, Sayed RH. Role of the NRG1/ErbB4 and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways in the anti-psychotic effects of aripiprazole and sertindole in ketamine-induced schizophrenia-like behaviors in rats. *Inflammopharmacology*. 2022 Jul. DOI: 10.1007/s10787-022-01031-w. PMID: 35876932.
57. Казаков С.Д., Королева Е.С., Бразовская Н.Г., Зайцев А.А., Иванова С.А., Алифирова В.М. Оценка уровня сывороточного BDNF при комплексной реабилитации пациентов с ишемическим инсультом с использованием традиционных подходов к восстановлению моторных функций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021. Т. 20, № 3. С. 38-45. Kazakov SD, Koroleva ES, Brazovskaya NG, Zaitsev AA, Ivanova SA, Alifirova VM. Assessment of serum BDNF levels in complex rehabilitation of patients with ischemic stroke using traditional approaches to the restoration of motor functions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(3):38-45. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-38-45> (in Russian).
58. Сахаров А.В., Мындускин И.В., Терешков П.П. Изменение некоторых показателей нейрорепаляции у пациентов с первым эпизодом шизофрении при терапии антипсихотиками. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020. № 4 (109). С. 15-20. Sakharov AV, Mynduskin IV, Tereshkov PP. Indicators of neuro-repair in patients with the first episode of schizophrenia during antipsychotic therapy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;4(109):15-20. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-15-20](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-15-20) (in Russian).
59. Зубов Д.С., Иванов М.В., Хальчицкий С.Е., Согоян М.В., Щедрина Л.В. Взаимосвязь полиморфизма гена rs6265 и сывороточного уровня BDNF у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией в динамике лечебного процесса. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020. № 2 (107). С. 60-66. Zubov DS, Ivanov MV, Khalchitsky SE, Sogoyan MV, Shchedrina LV. The relationship of rs6265 gene polymorphism and serum BDNF level in patients with therapeutically resistant schizophrenia in the dynamics of the treatment process. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;2(107):60-66. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-2\(107\)-60-66](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-2(107)-60-66) (in Russian).
60. Shahin O, Gohar SM, Ibrahim W, El-Makawi SM, Fakher W, Taher DB, Abdel Samie M, Khalil MA, Saleh AA. Brain-Derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level increases in patients with resistant schizophrenia treated with electroconvulsive therapy (ECT). *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022 Feb 22:1-6. doi: 10.1080/13651501.2022.2035770. Epub ahead of print. PMID: 35192426.
61. Levchenko A, Losenkov IS, Vyalova NM, Simutkin GG, Bokhan NA, Wilffert B, Loonen AJM, Ivanova SA. The functional variant rs334558 of GSK3B is associated with remission in patients with depressive disorders. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018;11:121-126. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S171423>.
62. Marshe VS, Islam F, Maciukiewicz M, Bousman C, Eyre HA, Lavretsky H, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, Lenze EJ, Müller DJ. Pharmacogenetic Implications for Antidepressant Pharmacotherapy in Late-Life Depression: A Systematic Review of the Literature for Response, Pharmacokinetics and Adverse Drug Reactions. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Jun;28(6):609-629. doi: 10.1016/j.jagp.2020.01.007. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32122803.
63. Вялова Н.М., Пожидаев И.В., Османова Д.З., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Ассоциация полиморфных вариантов генов PIP5K2A и HTR2C с эффективностью антидепрессивной терапии у пациентов с текущим депрессивным эпизодом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 5. С. 58-61. Vyalova NM, Pozhidaev IV, Osmanova DZ, Simutkin GG, Ivanova SA, Bokhan NA. Association of polymorphic variants of the PIP5K2A and HTR2C genes with the effectiveness of antidepressant therapy



- in patients with a current depressive episode. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117(5):58-61. doi: 10.17116/jnevro20171175158-61.
64. Liu J, Wang P, Sun L, Guan X, Xiu M, Zhang X. The association between BDNF levels and risperidone-induced weight gain is dependent on the BDNF Val66Met polymorphism in antipsychotic-naïve first episode schizophrenia patients: a 12-week prospective study. Transl Psychiatry. 2021 Sep 4;11(1):458. doi: 10.1038/s41398-021-01585-3. PMID: 34482368; PMCID: PMC8418607.
65. Fedorenko OY, Loonen AJ, Lang F, Toshchakova VA, Boyarko EG, Semke AV, Bokhan NA, Govorin NV, Aftanas LI, Ivanova SA. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Dec 28;18(6):pyu098. doi: 10.1093/ijnp/pyu098. PMID: 25548108; PMCID: PMC4438543.
66. Сосин Д.Н., Иващенко Д.В., Отмахов А.П., Янушко М.Г., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Иванов М.В. Ассоциации полиморфных вариантов генов DRD2, DRD3, HTR2A, BDNF с нарушением когнитивных функций у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019. Т. 21, № 1. С. 4-10. Sosin DN, Ivashchenko DV, Otmakhov AP, Yanushko MG, Grishina EA, Sychev DA, Ivanov MV. Associations of DRD2, DRD3, HTR2A and BDNF genes' polymorphisms with cognitive impairment in treatment resistant schizophrenia. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019;21(1):4-10 (in Russian).
67. Han M, Deng C. BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia. Neurosci Lett. 2020 May 1;726:133870. doi: 10.1016/j.neulet.2018.10.015. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30312750.
68. Saha S, Pal D, Nimse SB. Recent Advances in the Discovery of GSK-3 Inhibitors from Synthetic Origin in the Treatment of Neurological Disorders. Curr Drug Targets. 2021;22(12):1437-1462. doi: 10.2174/1389450122666210120143953. PMID: 33494672.

Поступила в редакцию 12.05.2022

Утверждена к печати 29.08.2022

Михалицкая Екатерина Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID AAT-8376-2020. Author ID Scopus 57201483055. ORCID iD 0000-0001-7085-2741. Author ID РИНЦ 967787. SPIN-код РИНЦ 3375-2141.

Левчук Людмила Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. Author ID РИНЦ 154172. SPIN-код РИНЦ 3687-7727.

✉ Левчук Людмила Александровна, rla2003@list.ru

UDC 616.8-091.81:616-89-008.1:616.079.3:615.214:616.036

For citation: Mikhailitskaya E.V., Levchuk L.A. Brain neuroplasticity: brain-derived neurotrophic factor and protein kinase signaling pathways (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022; 3 (116): 44-53. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3\(116\)-44-53](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3(116)-44-53)

## Brain neuroplasticity: brain-derived neurotrophic factor and protein kinase signaling pathways

**Mikhailitskaya E.V., Levchuk L.A.**

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Background.** Neuroplasticity is based on various processes in neurons, such as functional and structural changes in the brain, which provide the possibility of adapting to the environment, restoring memory and learning processes, rehabilitation after injuries, and vascular cerebral lesions, craniocerebral injuries and stress effects on the brain. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a versatile neurotrophin that promotes brain development, neuronal survival, and maintenance of dendritic branching and, as a result, synaptic plasticity. The effects of BDNF are associated with the activation of several molecular signaling cascades. BDNF controls the physiological functions of the glutamatergic, GABAergic, and serotonergic systems. Possessing a neuroprotective function, BDNF prevents the development of oxidative stress. **Objective:** to analyze current concepts on the involvement of brain-derived neurotrophic factor and associated protein kinase signaling pathways in the structure of brain neuroplasticity. **Discussion.** The literature review reflects modern notion of the involvement of BDNF and its associated intracellular signaling molecules in the plasticity of human brain neurons. Particular attention is paid to the prospects for the use of brain-derived neurotrophic factor and protein kinases in personalized psychiatry. Protein kinase signaling pathways associated with BDNF involved in the processes of neuroplasticity can be potential targets in the development of new methods of pharmacotherapy, diagnosis of mental disorders, prediction of the effectiveness of psychotropic therapy and the development of side effects.

**Keywords:** neuroplasticity, brain-derived neurotrophic factor, intracellular regulatory proteins, mental disorders.

Received May 12.2022

Accepted August 29.2022

Mikhailitskaya Ekaterina V., junior researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID AAT-8376-2020. Author ID Scopus 57201483055. ORCID iD 0000-0001-7085-2741. Author ID RSCI 967787. SPIN-code RSCI 3375-2141.

Levchuk Lyudmila A., PhD in Biology, senior researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. Author ID RSCI 154172. SPIN-code RSCI 3687-7727.

✉ Levchuk Lyudmila A., [rla2003@list.ru](mailto:rla2003@list.ru)