# Вовлечение нейротрофических факторов головного мозга в патогенез химической зависимости

Д.м.н., проф. А.И. ГОЛОВКО

## Involvement of brain neurotrophic factors in the pathogenesis of chemical dependences

A.I. GOLOVKO

Центр современных наркологических технологий в округе Ржевка, Региональный лечебно-диагностический медицинский центр «Бехтерев», Санкт-Петербург

**Обсуждаются проблемы участия нейротрофических факторов (НТФ) головного мозга в формировании и поддержании синдрома психической зависимости от психоактивных веществ. О вовлечении НТФ в патогенез синдрома психической зависимости свидетельствуют изменения наркогенной активности психостимуляторов, этанола и морфина в условиях модуляции обмена рассматриваемых пептидов, а также у грызунов с дефектами генов для нейротрофинов. Глиальный НТФ и фактор некроза опухоли-α понижают аддиктивный потенциал кокаина, метамфетамина, морфина и этанола. Мозговой НТФ, напротив, усиливает наркогенную активность кокаина, угнетая развитие синдрома психической зависимости от этанола. Таким образом, НТФ головного мозга должны рассматриваться как важная группа нейроактивных пептидов, вовлеченных в патогенез химических зависимостей.**

***Ключевые слова:*** *нейротрофические факторы, психоактивные вещества, наркогенный потенциал.*

**The involvement of brain neurotrophic factors (BNF) in the development and maintenance of the syndrome of psychic dependence on psychoactive substances is discussed. The implication of BNF in the pathogenesis of psychic dependence syndrome is supported by changes of the addictive power of psychostimulants, ethanol and morphine in conditions of metabolism modulation of these peptides as well as in rodents with defects in neurotrophin genes. Glial cell line derived BNF and tumor necrosis factor-α reduce the addictive potential of cocaine, methamphetamine, morphine and ethanol. Brain-derived neurotrophic factor, on the contrary, increases the addictive activity of cocaine suppressing the development of the syndrome of psychic dependence on ethanol. Thus, the BNF must be considered as an important group of neuroactive peptides implicated in the pathogenesis of chemical dependences.**

***Key words:*** *neurotrophic factors, psychoactive substances, addictive power of psychoactive substances.*

Нейротрофические факторы (НТФ) представляют группу нейроактивных пептидов, регулирующих рост, созревание, выживание и адаптацию нейронов и глиальных клеток центральной и периферической нервной системы к воздействиям внутренней и внешней среды. К их числу относят инсулиноподобные факторы роста (insuline-like growth factors — IGF); фактор роста нервов (nerve growth-factor — NGF); НТФ головного мозга, обозначаемый также как мозговой НТФ (brain-derived neurotrophic factor — BDNF); глиальный НТФ (glial cell line-derived neurotrophic factor — GDNF); нейротрофин-3 (neurotrophin-3); нейротрофин-4/5 (neurotrophin-4/5); факторы роста фибробластов (fibroblast growth factors — FGF); цилиарный НТФ (ciliary neurotrophic factor — CNTF); фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor-α — TNF-α) и др.

В последние годы появились доказательства вовлечения НТФ в патогенез химических зависимостей. Установлено, что наркогенный потенциал многих психоактивных веществ (ПАВ) изменяется в условиях модификации обмена НТФ [3, 6, 10, 12, 13, 17]. Показано также, что формирование при участии НТФ синдрома психической зависимости от различных наркотиков заметно отличается у «диких»[1] грызунов и у «нокаутных», например мышей [1, 11, 14, 15]. В данной статье проводится обзор соответствующих работ.

### Оценка наркогенного потенциала ПАВ у животных с отклонениями генов для НТФ

Традиционно в таких исследованиях используют мышей со сниженной или отсутствующей экспрессией гена самого НТФ, либо какого-то компонента системы (рецептора, протеинкиназы и др.). Чаще изучают аддиктивный потенциал ПАВ

[1]«Дикими» обозначают генетически гетерогенную популяцию организмов. Нокаут гена—инактивация гена; нокаут-ген — инактивированный ген, потерявший способность экспрессироваться, на нем не образуется соответствующая информация РНК и, следовательно, не синтезируется белок. Животные, на которых исследуются модели нокаут-гена (например, мыши), называются «нокаутными» (ред.).

© А.И. Головко, 2010

E-mail: prgolovko@inbox.ru

на грызунах со сниженной экспрессией гена («нокаутные» гетерозиготные мыши), например, по методике оценки скорости формирования реакции предпочтения места в клетке.

Ослабление экспрессии гена GDNF, как правило, сопровождалось возрастанием наркогенной активности ПАВ. Так, у «нокаутных» гетерозиготных мышей GDNF-(+/−)[2] наблюдалось ускорение формирования поведения самовведения метамфетамина с достоверным повышением мотивации на потребление наркотика. В условиях ремиссии у таких грызунов риск возобновления наркотизации метамфетамином был выше в сравнении с абстинентами «дикого» типа [15].

Формирование реакции предпочтения места при использовании кокаина у мышей типа GDNF-(+/−) развивалось от дозы наркотика в 5 мг/кг, тогда как у обычных грызунов для этого требовалась вдвое большая доза психостимулятора. Хроническое воздействие кокаином сопровождалось повышением чувствительности животных к повторной интоксикации наркотиком (оценивалось по выраженности спонтанной двигательной активности). При этом у мышей-мутантов данный феномен развивался достоверно быстрее [11]. «Нокаутные» мыши GDNF-(+/−) оказались также достоверно чувствительнее к наркотическому действию морфина. Так, у гетерозиготных GDNF-(+/−)-мышей линии C57BL/6J наркотик в дозе 3 мг/кг формировал реакцию предпочтения места, в то время как у «диких» грызунов той же линии (GDNF-(+/+) мыши) морфин в указанной дозе был неэффективен [14].

В качестве одного из поведенческих эквивалентов синдрома психической зависимости у грызунов рассматривают возрастание чувствительности к повторным введениям ПАВ спустя длительные сроки после окончания предварительной хронической наркотизации. Основным методическим подходом в подобных исследованиях является сравнительная оценка спонтанной двигательной активности у «диких» и «нокаутных» грызунов, получивших «разрешающую» дозу ПАВ на фоне абстиненции. Как оказалось, мутантные мыши GDNF-(+/−) после 4-дневной хронической морфинизации и последующего абстинентного периода (4 сут) реагировали на повторное воздействие морфином более выражено в сравнении с грызунами «дикого» типа (эти мыши подвергались аналогичному воздействию наркотиком). Опиат в дозе 5 мг/кг инициировал усиление спонтанной двигательной активности у грызунов-мутантов и не влиял на поведение мышей линии GDNF-(+/+) [1].

Изучен также наркогенный потенциал кокаина на мышах с пониженной экспрессией гена для BDNF [BDNF-(+/−) мыши]. Такие грызуны оказались менее чувствительны к действию психостимулятора (по тесту реакции предпочтения места и по тесту усиления спонтанной двигательной активности в ответ на введение наркотика). При хронической длительной наркотизации кокаином у мутантов BDNF-(+/−) формировалась повышенная чувствительность к повторным инъекциям психостимулятора, но динамика сенситизации отставала от соответствующих изменений у «диких» грызунов [8]. Наркогенный потенциал этанола у мышей-гетерозиготов BDNF-(+/−) был, напротив, достоверно повышен. Это выражалось в более быстром формировании реакции предпочтения места у мышей-мутантов и в повышенной локомоторной сенситизации в ответ на введение этилового спирта. Кроме того, у мышей BDNF-(+/−) более резко проявлялся эффект алкогольной депривации (его суть состоит в более активном потреблении этанола грызунами-абстинентами) [10].

Получены доказательства того, что снижение экспрессии НТФ TNF-α, как правило, сопровождалось повышением аддиктивного потенциала ПАВ. Например, мыши, лишенные гена для указанного НТФ [TNF-(−/−) мыши], оказались более чувствительны в сравнении с «дикими» грызунами по тесту формирования реакции предпочтения места при хронических воздействиях морфином и метамфетамином [12—14].

Итак, понижение экспрессии белка НТФ GDNF и TNF-α сопровождается усилением наркогенного потенциала ПАВ. Данный феномен можно отнести к нейрохимическим особенностям организма, облегчающим формирование синдрома психической зависимости от ПАВ [5].

Эксперименты по изучению аддиктивного потенциала ПАВ на грызунах-мутантах со сниженной экспрессией НТФ способствовали формированию представлений о про- и антиаддиктивных НТФ. BDNF отнесен к первой группе, а GDNF и TNF-α — ко второй [5, 8, 11, 13, 18, 19]. Все же такое распределение относительно. Например, в экспериментах на гетерозиготных мышах-мутантах типа BDNF-(+/−) установлено, что BDNF тормозит развитие синдрома психической зависимости от этанола [7, 10].

### Оценка аддиктивного потенциала ПАВ в условиях модификации системы нейротрофинов

Функционирование системы того или иного НТФ можно изменить посредством локального введения в структуру (структуры) головного мозга самого нейропептида или экспрессирующих его клеток. Стимулирует обмен НТФ дипептид «лейцин-изолейцин». Тормозят накопление нейротрофинов специфические моноклональные антитела к ферментам их синтеза или антисенсы, блокирующие

[2] Экспрессия фактора GDNF у таких мышей в некоторых структурах головного мозга не превышала 54—60% от контрольных показателей.

соответствующие мРНК. Все перечисленные подходы реализуются посредством введения модифицирующего агента непосредственно в структуры головного мозга экспериментального животного. Лишь дипептид «лейцин-изолейцин» стимулировал синтез НТФ при внутрибрюшинном введении грызунам [2, 13—16]. На фоне модуляции системы нейротрофинов оценена аддиктивная активность метамфетамина [12—14], кокаина [3, 4, 9, 13], этилового спирта [6, 10, 17] и морфина [13, 14, 16].

После обобщения результатов подобных исследований оказалось, что GDNF и TNF-α подавляли наркогенный потенциал этанола, морфина, кокаина и метамфетамина. Данные о влиянии BDNF на аддиктивные свойства кокаина противоречивы. Указанный нейропептид тормозил развитие зависимости от этилового спирта.

Таким образом, из представленных данных можно сделать следующие выводы: НТФ вовлечены в формирование синдрома психической зависимости от психоактивных веществ; фактор некроза опухоли-α и глиальный НТФ обладают антиаддиктивной активностью. Они тормозят развитие зависимости от психостимуляторов, морфина и этанола; мозговой НТФ усиливает наркогенную активность кокаина и угнетает аддиктивный потенциал этилового спирта; система НТФ может стать мишенью нового класса лекарственных средств в наркологии.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Airavaara M., Tuomainen H., Piepponen T.P. et al.* Effects of repeated morphine on locomotion, place preference and dopamine in heterozygous glial cell line-derived neurotrophic factor knockout mice. Genes Brain Behav 2007;6:3:287—298.
2. *Cen X., Nitta A., Ohya S. et al.* An analog of a dipeptide-like structure of FK506 increases glial cell line-derived neurotrophic factor expression through cAMP response element-binding protein activated by heat shock protein 90/Akt signaling pathway. J Neurosci 2006;26:12:3335—3344.
3. *Green-Sadan T., Kinor N., Roth-Deri I. et al.* Transplantation of glial cell line-derived neurotrophic factor-expressing cells into the striatum and nucleus accumbens attenuates acquisition of cocaine self-administration in rats. Eur J Neurosci 2003;18:7:2093—2098.
4. *Green-Sadan T., Kuttner Y., Lublin-Tennenbaum T. et al.* Glial cell line-derived neurotrophic factor-conjugated nanoparticles suppress acquisition of cocaine self-administration in rats. Exp Neurol 2005;194:1:97—105.
5. *Hall F.S., Drgonova J., Goeb M., Uhl G.R.* Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knockout mice. Neuropsychopharmacology 2003;28:8:1485—1490.
6. *He D.Y., McGough N.N., Ravindranathan A. et al.* Glial cell line-derived neurotrophic factor mediates the desirable actions of the anti-addiction drug ibogaine against alcohol consumption. J Neurosci 2005;25:3:619—628.
7. *Hensler J.G., Ladenheim E.E., Lyons W.E.* Ethanol consumption and serotonin-1A (5-HT1A) receptor function in heterozygous BDNF (+/–) mice. J Neurochem 2003;85:5:1139—1147.
8. *Horger B.A., Iyasere C.A., Berhow M.T. et al.* Enhancement of locomotor activity and conditioned reward to cocaine by brain-derived neurotrophic factor. J Neurosci 1999;19:10:4110—4122.
9. *Lu L., Dempsey J., Liu S.Y. et al.* A single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the ventral tegmental area induces long-lasting potentiation of cocaine seeking after withdrawal. J Neurosci 2004;24:7:1604—1611.
10. *McGough N.N., He D.Y., Logrip M.L. et al.* RACK1 and brain-derived neurotrophic factor: a homeostatic pathway that regulates alcohol addiction. J Neurosci 2004;24:46:10542—10552.
11. *Messer C.J., Eisch A.J., Carlezon W.A. Jr. et al.* Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. Neuron 2000;26:1:247—257.
12. *Nakajima A., Yamada K., Nagai T. et al.* Role of tumor necrosis factor-alpha in methamphetamine-induced drug dependence and neurotoxicity. J Neurosci 2004;24:9:2212—2225.
13. *Niwa M., Nitta A., Shen L. et al.* Involvement of glial cell line-derived neurotrophic factor in inhibitory effects of a hydrophobic dipeptide Leu-Ile on morphine-induced sensitization and rewarding effects. Behav Brain Res 2007;179:1:167—171.
14. *Niwa M., Nitta A., Yamada K., Nabeshima T.* The roles of glial cell line-derived neurotrophic factor, tumor necrosis factor-alpha, and an inducer of these factors in drug dependence. J Pharmacol Sci 2007;104:2:116—121.
15. *Niwa M., Nitta A., Yamada Y. et al.* An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor-alpha protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. Biol Psychiat 2007;61:7:890—901.
16. *Niwa M., Nitta A., Yamada Y. et al.* Tumor necrosis factor-alpha and its inducer inhibit morphine-induced rewarding effects and sensitization. Biol Psychiat 2007;62:6:658—668.
17. *Pandey S.C., Zhang H., Roy A., Misra K.* Central and medial amygdaloid brain-derived neurotrophic factor signaling plays a critical role in alcohol-drinking and anxiety-like behaviors. J Neurosci 2006;26:32:8320—8331.
18. *Pierce R.C., Bari A.A.* The role of neurotrophic factors in psychostimulant-induced behavioral and neuronal plasticity. Rev Neurosci 2001;12:2:95—110.
19. *Yamada K., Nagai T., Nabeshima T.* Drug dependence, synaptic plasticity, and tissue plasminogen activator. J Pharmacol Sci 2005;97:2:157—161.