

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.895.4:616.8-091.81:632.911.2:612.82:615.214

Для цитирования: Узбеков М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н. Влияние антидепрессивной терапии на уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови больных меланхолической депрессией: пилотное исследование. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 5-14. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-5-14](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-5-14)

Влияние антидепрессивной терапии на уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови больных меланхолической депрессией: пилотное исследование

Узбеков М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н.

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 107258, Москва, Потешная ул., 3

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Изучение патогенетических механизмов депрессии, а также прогнозирование и реализация принципов эффективной терапии этого заболевания выдвигаются на первый план. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) рассматривается как один из ключевых компонентов патогенетических механизмов депрессивных расстройств. **Цель:** определение уровня BDNF в сыворотке крови больных меланхолической депрессией на фоне антидепрессивной терапии. **Материалы.** В выборку вошли пациенты с диагнозом: текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F32.3). Данное состояние по критериям МКБ-10 и DSM-5 квалифицировано как меланхолическая депрессия в структуре биполярного аффективного расстройства II типа. В основной группе (n=54) преобладали пациенты женского пола (63% против 37%). Медианный возраст пациентов 26 лет; IQR [22; 37]. Контрольная группа состояла из 11 здоровых добровольцев без диагноза психических расстройств, которые по полу и возрасту соответствовали пациентам основной группы. 21 пациент из 54 обследован на содержание BDNF в сыворотке крови. **Методы:** клинико-психопатологический, клинико-динамический, лабораторный, математической статистики. Клинико-психопатологическое обследование проводили дважды: при поступлении в стационар до начала лечения и на фоне антидепрессивной терапии (венлафаксин 75–150 мг/сут, ламотриджин 125–150 мг/сут) на 28–30-й дни. Выраженность депрессии и тревоги определяли с помощью клинических шкал Гамильтона. Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли методом ELISA с помощью набора реагентов для количественного определения (96 определений) BDNF методом иммуноферментного анализа (Human Brain derived neurotrophic factor, BDNF, ELISA Kit, Cusabio Technology LLC, USA). **Результаты.** Несмотря на выявленное улучшение клинического статуса больных, через 30 дней после начала терапии не было установлено нормализации уровня BDNF в сыворотке крови при сравнении показателей пациентов при поступлении на стационарное лечение (n=21) и после проведенного лечения (n=8): Me 15,2; IQR [8,2; 34,1] нг/мл сыворотки против Me 13,35; IQR [9,73; 43,1] нг/мл сыворотки (p>0,05), а также по сравнению с уровнем BDNF у здоровых контрольной группы: Me 19,84 IQR [13,47; 26,32]; n=11) нг/мл. Вместе с тем обнаружена статистически значимая (p<0,05) более низкая концентрация BDNF в сыворотке крови при сравнении с контрольными величинами (здоровые добровольцы; n=11): Me 19,84; IQR [13,47; 26,32] нг/мл сыворотки. **Обсуждение.** У больных меланхолической депрессией антидепрессивная терапия не оказывала влияния на содержание BDNF в сыворотке крови, так как уровни BDNF в сыворотке крови до начала терапии и после антидепрессивной терапии практически не различались между собой, однако были статистически значимо ниже относительно величин у здоровых добровольцев контрольной группы. **Заключение.** Отсутствие динамики в содержании BDNF в сыворотке крови у больных меланхолической депрессией до и после проведенной антидепрессивной терапии объясняется дисфункцией гематоэнцефалического барьера. Мы высказываем гипотезу, что в этом патологическом процессе задействованы окислительный стресс, нарушение функции транспортного белка P-glycoprotein, нарушение обмена кортизола и влияние сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) на секрецию BDNF из клеток мозга.

Ключевые слова: меланхолическая депрессия, мозговой нейротрофический фактор, иммуноферментный анализ, гематоэнцефалический барьер, P-glycoprotein, окислительный стресс, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия входит в реестр ведущих причин инвалидизации в мире и является третьей по значимости причиной глобального бремени болезней (4,3%). По прогнозам экспертов в сфере психического здоровья, к 2030 г. депрессия станет основной причиной бремени болезней во всем мире. В докладе ВОЗ (2017) она названа крупнейшей причиной глобальной инвалидизации, затрагивающей около 322 млн человек и ответственной за 7,5% лет, прожитых с инвалидностью [1, 2].

Предыдущие исследования продемонстрировали тенденцию к увеличению распространенности депрессии среди населения в целом. Так, в 2015-2019 гг. выявлен рост депрессии без соразмерного увеличения лечения, в 2020 г. депрессия в течение последних 12 месяцев была распространена у 1 из 10 американцев и у 1 из 5 подростков и молодых людей. По данным обзора публикаций до 2018 г., отмечается тенденция к повышению вероятности возникновения депрессии с течением времени, что не может быть объяснено только различиями в дизайне исследований [3, 4]. В то же время увеличение распространенности депрессии может являться отражением повышения квалификации врачей и улучшением распознавания депрессии, изменением восприятия эмоционального состояния в популяции или повышением информированности медицинских работников, диагностирующих гипотимические состояния. Однако неизвестно, в какой степени данная тенденция отражает истинные изменения заболеваемости и распространенности депрессии или, скорее, воспроизводит изменение восприятия и понимания, осведомленности и диагностики этого состояния [5].

Поэтому всестороннее исследование депрессии и её патогенетических механизмов становится одной из главных задач медицинской науки. К настоящему времени прогнозированию и формированию эффективной терапии депрессии отдается основной приоритет. Устранение имеющегося противоречия между отсутствием надежной научной систематики депрессий и возрастающими технологическими возможностями нейробиологических исследований возможно только на основе целостного клинического знания. Обоснована необходимость дальнейших исследований для понимания соответствующих путей лечения терапевтически резистентной депрессии и назначения эффективных стратегий терапии [6, 7].

Указывается, что у 60% пациентов с эндогенной депрессией терапия первого этапа оказывается неэффективной, а 15-33% не достигают полноценной ремиссии и на следующих этапах. В связи с этим аргументируется потребность в совместной международной структуре концепций и ме-

тодов для исследования резистентной депрессии, в разработке молекулярных мишеней для антидепрессантов в ЦНС и компьютерных стратегий для обнаружения новых соединений с антидепрессивной активностью [8, 9].

Клетки головного мозга, нейроны и глиальные клетки обладают способностью секретировать определенные соединения, действие которых предусматривает преодоление патологических воздействий, направленных на ЦНС. Одним из факторов, играющих важную роль в патогенетических механизмах депрессии, является мозговой нейротрофический фактор, обозначаемый в англоязычной литературе как Brain Derived Neurotrophic Factor – BDNF. Сниженные концентрации BDNF в крови и мозге могут быть связаны с хроническим воспалительным состоянием мозга у пациентов с психиатрическими и нейродегенеративными расстройствами, так как нейровоспаление влияет на несколько сигнальных путей, связанных с BDNF [10].

BDNF – это сигнальный белок, который играет важную роль в развитии нервной системы, участвует в процессах нейрогенеза, нейропротекции и гомеостатической регуляции организма. У пациентов с депрессией наблюдалось снижение уровня BDNF в сыворотке и экзосомах и повышение уровня pro-BDNF по сравнению с контрольной группой. BDNF и pro-BDNF в сыворотке и экзосомах во время лечения антидепрессантами изменяются обратно пропорционально. Не обнаружено связи уровней BDNF и pro-BDNF с клиническим улучшением и шкалами депрессии [11].

Зрелая форма BDNF представляет собой полипептид массой 13 кДа, который в эндоплазматическом ретикулуме образуется из белка предшественника pre-pro-BDNF. Pro-BDNF (~32 кДа) трансформируется в зрелый BDNF и пропептид BDNF (~17 кДа), который является N-концевым фрагментом pro-BDNF и отщепляется от сигнального пептида. Сравнение уровней сывороточного BDNF у пациентов с биполярным расстройством I типа выявило более низкие показатели, чем у здоровых лиц контроля, соответствующих по возрасту, полу и индексу массы тела ($5,7 \pm 4,2$ нг/мл против $12,2 \pm 7,5$ нг/мл, $F=46,784$). Установлены значимые положительные корреляции между баллами по шкале мании Янга и уровнями BDNF [12].

BDNF экспрессируется во всех отделах головного мозга, особенно им богаты кора головного мозга и гиппокамп, т.е. области мозга, имеющие первостепенное значение для контроля познания, настроения и эмоций. Снижение уровня BDNF пропорционально тяжести мании и депрессии, а на фоне клинического улучшения происходит его повышение. Оценка аллеля Val66Val гена BDNF и других однонуклеотидных полиморфизмов как

потенциальных факторов риска раннего начала биполярного расстройства может помочь в прогнозировании вероятности индивидуального ответа пациента на лечение [13].

Про-BDNF и зрелый BDNF обладают противоположными эффектами и играют важную роль в ряде физиологических функций. BDNF главным образом связывается с рецепторами тропомиозинкиназы B (TrkB), которые обладают антиапоптотическими свойствами и долгосрочно ингибируют депрессию. Представляют интерес исследования BDNF в областях мозга, связанных с энергетическим балансом, воздействием окружающей среды и поведения на экспрессию BDNF, а также возможность того, что BDNF может влиять на энергетический гомеостаз посредством участия в нейрогенезе и нейронной пластичности [14].

Про-BDNF в основном связывается с рецептором нейротрофина p75 (p75(NTR) и способствует апоптозу нейронов и развитию депрессии. Удаление p75(NTR) у мышей выборочно нарушало зависимость депрессии от рецептора глутамата, но не влияло на другие формы синаптической пластичности. Эти результаты показывают ведущую роль сигнализации про-BDNF-p75(NTR) в потенциальном механизме формирования депрессии и регуляции синаптической пластичности про-BDNF и зрелых BDNF [15].

Мозговой нейротрофический фактор при депрессивных расстройствах исследуется в качестве потенциального периферического маркера для дифференциальной диагностики клинических подтипов депрессии, оценки тяжести симптоматики и эффективности антидепрессивной терапии [10, 11, 16, 17, 18, 19]. Низкие уровни BDNF и клеточной адгезии ассоциированы с самооценкой ангедонии у больных алкоголизмом и коморбидным расстройством настроения, BDNF и ангедония могут отражать трансдиагностические аспекты обеих нозологий; BDNF отрицательно коррелировал с уровнями ангедонии. BDNF, возраст и пол в совокупности объясняли 21% изменчивости уровней ангедонии [16]. При приеме трициклических антидепрессантов у пациентов наблюдалось более выраженное улучшение по шкале депрессии Гамильтона, чем при СИОЗС. У гомозиготных пациентов с BDNF rs712442 реакция на терапию в последние 2 недели лечения была значительно хуже [17]. Периферические уровни BDNF (сыворотка, плазма, тромбоциты), более низкие до лечения антидепрессантами, чем после терапии, могут использоваться как потенциальные биомаркеры терапевтического ответа [18]. Представлена роль патофизиологических механизмов депрессии, опосредованных влиянием BDNF и нейтрофином NGF (фактор роста нервов) и показана связь между BDNF, NGF и депрессией [19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение уровня BDNF в сыворотке крови больных меланхолической депрессией на фоне антидепрессивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ

В исследовательскую выборку вошли пациенты с диагнозом: текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F32.3). В соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-5 данное состояние было квалифицировано как проявление симптоматики меланхолической депрессии в клинической структуре биполярного аффективного расстройства (БАР) II типа. В основной группе исследовательской выборки (n=54) пациенты женского пола преобладали по сравнению с пациентами мужского пола (63% против 37%). Медианный возраст пациентов основной группы составлял 26 лет; IQR [22; 37]. Контрольная группа состояла из 11 здоровых добровольцев без диагноза психических расстройств, которые по полу и возрасту соответствовали пациентам основной группы. 21 пациент из 54 был обследован на содержание BDNF в сыворотке крови.

МЕТОДЫ

Клинико-психопатологический, клинико-динамический, лабораторный, математической статистики.

Клинико-психопатологическое обследование проводилось дважды: в первые дни поступления пациента в стационар до начала активного фармакологического лечения и на фоне антидепрессивной терапии (венлафаксин в дозе 75-150 мг/сут в комбинации с тимостабилизатором (ламотриджин 125-150 мг/сут) на 28-30-й дни пребывания в клинике. Выраженность депрессии и тревоги определяли с помощью клинических шкал Гамильтона для оценки депрессии (HDRS-17) [20] и тревоги (HARS) [21].

В исследование не включались пациенты с расстройствами шизофренического спектра, психотическим уровнем депрессии, очевидным риском суицидального поведения, алкогольной или наркотической зависимостью, а также с указанием на эпилепсию в анамнезе и наличием декомпенсированных соматоневрологических заболеваний. Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли методом ELISA с помощью набора реагентов для количественного определения (96 определений) BDNF методом иммуноферментного анализа (Human Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF, ELISA Kit, Cusabio Technology LLC, USA).

Статистический анализ проводили при помощи непараметрического Т-критерия Вилкосона для оценки различий связанных выборок и U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различия рассматривались как статистически значимые при значении $p < 0,05$.

У всех пациентов основной группы выявлены специфические признаки гипотимии (снижение настроения и эмоциональной активности, грусть, подавленность, ощущение безысходности), которые были квалифицированы как меланхолический текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F32.3) в рамках БАР II типа [22] в сочетании с соматическими симптомами.

По клинико-психопатологическим признакам аффективное расстройство соответствовало диагностическим критериям меланхолической депрессии или депрессии с меланхолическими чертами по критериям DSM-5 (depression with melancholic features) [23]; депрессия с меланхолическими чертами считается фактором риска снижения мыслительных функций мозга. Клиническая квалификация текущей депрессии определялась наличием характерных психопатологических признаков, таких как хронобиологический сдвиг, ти-

пичное смещение ритма физиологической активности, снижение витальных потребностей и другими признаками, характеризующими депрессивное расстройство (тоска, подавленность, тревога, раздражительность, недовольство собой и неуверенность, снижение самооценки, невозможность сосредоточиться и принять самостоятельное решение, заторможенность, отсутствие жизненных перспектив).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены средние балльные показатели по шкалам Гамильтона для оценки депрессии (HDRS-17) и тревоги (HARS) до начала и по окончании терапии. Полученные показатели соответствовали значениям умеренно выраженной депрессии и тревоги. На фоне проводимой терапии венлафоксином и ламотриджином к 30-му дню у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение состояния.

Т а б л и ц а 1. Показатели тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона у пациентов с легкой или умеренной депрессией до и после курса антидепрессивной терапии

HDRS-17 (до лечения) Me; IQR	HDRS-17 (после лечения) Me; IQR	Уровень значимости	HARS (до лечения) Me; IQR	HARS (после лечения) Me; IQR	Уровень значимости
20 IQR [19,5; 22]	9 IQR [7,5; 13]	p>0,001	22 IQR [16,5; 24]	11 IQR [8; 14]	p>0,001

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: * – p<0,001 (Т-критерий Вилкосона).

При поступлении в стационар до начала лечения уровень BDNF в сыворотке крови пациентов в среднем составлял 15,2 (IQR [8,2; 34,1]; n=21) нг/мл, что было статистически значимо ниже (p<0,05) на 23,6% по сравнению с показателями в контрольной группе – Me 19,84 (IQR [13,47; 26,32]; n=11) нг/мл.

Однако, несмотря на выявленное улучшение клинического статуса больных, через 30 дней от начала терапии не было установлено нормализации уровня BDNF в сыворотке крови: Me 13,35 (IQR [9,73; 43,1]; n=8) нг/мл по сравнению с уровнем BDNF у здоровых лиц контрольной группы: Me 19,84 (IQR [13,47; 26,32]; n=11) нг/мл. Содержание BDNF в сыворотке после проведенного лечения практически оставалось на прежнем уровне, выявленном у пациентов с меланхолической депрессией до начала терапии: Me 13,35 (IQR [9,73; 43,1]; n=8) нг/мл против Me 15,2 (IQR [8,2; 34,1]; n=21) нг/мл.

Таким образом, проведенное исследование показало, что при меланхолической депрессии антидепрессивная терапия не оказывала влияния на содержание BDNF в сыворотке крови. Уровни BDNF в сыворотке крови как на момент начала терапии, так и после проведенного лечения практически не различались между собой, но были статистически значимо ниже по сравнению с величинами в контрольной группе.

У больных тяжелой меланхолической депрессией не выявлено существенных различий между уровнями сывороточного BDNF, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) до начала терапии по сравнению с контрольной группой. Обнаружена отрицательная корреляция между уровнями BDNF и числом депрессивных эпизодов. Уровни VEGF снижались с увеличением тяжести депрессии. Однако авторы не провели исследования содержания BDNF в динамике антидепрессивной терапии [24].

Возникает вопрос, какие патофизиологические и нейрохимические механизмы могут быть задействованы в патологическом воздействии на метаболизм BDNF? Рассмотрим некоторые механизмы.

Сниженный уровень BDNF в сыворотке крови у больных меланхолической депрессией потенциально связан с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и уменьшением его проницаемости для нейротропного фактора.

ГЭБ служит динамическим и избирательным интерфейсом, отделяющим ЦНС от периферии. Гомеостаз в ЦНС поддерживается за счет координации физических, метаболических и транспортных механизмов, которые тщательно контролируют транспорт питательных веществ в головной мозг и отток продуктов жизнедеятельности из мозга [25].

Транспортировка веществ через ГЭБ возможна благодаря наличию нескольких транспортеров, которые регулируют приток и отток как экзогенных, так и эндогенных соединений через этот барьер. Одним из ключевых транспортных белков, экспрессируемых на люминальной мембране эндотелиальных клеток капилляров, составляющих ГЭБ, является Р-гликопротеин (P-glycoprotein, P-gr) [26]. Этот транспортер является членом АТФ-связывающей кассеты ABC-семейства транспортеров, играющих важную роль в поддержании гомеостаза мозга и защиты мозга за счет выброса вредных веществ. Изменения функции Р-gr рассматриваются в роли возможного этиологического фактора ряда неврологических и психических расстройств (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, депрессия), а также связаны с лекарственной резистентностью, например, при резистентной депрессии [26].

В литературе имеются данные, указывающие на повреждение ГЭБ при депрессиях [16, 26]. Этому способствуют нейровоспаление [25] и окислительный стресс [27]. Ингибирование Р-gr в ГЭБ влечет за собой аккумуляцию нейротоксинов в тканях головного мозга и запускает развитие нейродегенеративных процессов. Патологический процесс приводит к дисфункции митохондрий и повреждению их мембранных структур, гиперсекреции свободных радикалов, активации свободнорадикальных реакций и окислительному стрессу [28]. Дисфункция митохондрий всегда связана со снижением интенсивности биосинтеза АТФ. Как мы указали выше, Р-gr является членом семейства транспортеров, зависимых от нормального обмена АТФ. Таким образом, нарушение обмена АТФ способствует деформации функционирования транспортного белка Р-gr.

Окислительный стресс, сопровождающий депрессивное состояние [27], индуцирует динамин-зависимую интернализацию Р-gr, что обуславливает быстрое снижение транспортной активности Р-gr. Этот ответ опосредуется киназой Abl и киназой Src, которые фосфорилируют остаток аминокислоты тирозина (Tyr14) в Р-gr-связывающей молекуле кавеолина-1 (Cav1), индуцируя одновременную интернализацию обеих молекул – Р-gr и кавеолина [29]. Возникающее снижение функции Р-gr вызвано увеличением концентрации кортизола в мозге, что может приводить к когнитивным расстройствам, депрессии, метаболическому синдрому, атеросклерозу и др. Кроме того, повышенная внутримозговая концентрация кортизола при окислительном стрессе может быть спровоцирована быстрым снижением транспортной активности Р-gr в отношении выделения метаболитов в кровь. В результате этого процесса происходит снижение оттока кортизола из ткани мозга в кровь [29].

Исходя из вышесказанного, мы можем предположить механизм снижения уровня BDNF в сыворотке крови при меланхолической депрессии: окислительный стресс, который сопровождает депрессию, способствует повышению мозговой концентрации кортизола [28, 29, 30, 31]. Ранее нами было показано, что под влиянием высоких концентраций кортизола нарушаются пути биосинтеза серотонина и норадреналина и возникает их дефицит; тесная моноамино-гормональная связь подтверждает вовлеченность этих гормонов в интегральные патогенетические механизмы депрессии [30]. По данным зарубежных авторов [29], повышенный уровень кортизола индуцирует снижение транспортной функции молекулы Р-gr, связанной с регуляцией функции оттока веществ из мозга; на этом основании сделан вывод, что нарушение функции Р-gr сопровождается снижением выброса BDNF из ткани мозга в кровь, что способствует уменьшению его концентрации в сыворотке крови.

По нашему мнению, важную роль в нарушении функционирования ГЭБ и в связанном с этим снижении уровня BDNF в крови играют процессы, приводящие к нарушению структурно-функционального состояния – конформации белков мембранных компонентов этого барьера. Так, ранее нами было установлено, что при меланхолической депрессии нарушается конформационное состояние основного белка крови – альбумина [32]. Также было показано, что нарушение конформации альбумина при первом эпизоде шизофрении сопровождается статистически значимым снижением антиоксидантных свойств этого белка [33]. Экстраполируя эти данные на белки организма в целом, следует признать нарушение конформации белковых компонентов ГЭБ при меланхолической депрессии.

По нашему мнению, существует ещё один из возможных механизмов снижения уровня BDNF в крови у больных меланхолической депрессией. Влияние BDNF на высвобождение VEGF и роль VEGF в нейротрофическом воздействии BDNF были определены на материале изучения первичных корковых нейронов крысы. Так, было установлено, что для секреции BDNF из мест синтеза и хранения необходимо стимулирующее воздействие сосудистого эндотелиального фактора роста [34].

Фактор роста эндотелия сосудов – гепарин-связывающий гомодимерный гликопротеин с молекулярным весом 45 кДа, принадлежащий к семейству вазоактивных факторов роста. VEGF впервые был охарактеризован как фактор, обеспечивающий проницаемость сосудов, а также как мощный стимулятор пролиферации эндотелиальных клеток и образования кровеносных сосудов.

VEGF экспрессируется в ЦНС и является молекулярным регулятором ангиогенеза и нейрогенеза. Нарушенный нейрогенез гиппокампа может быть фактором развития депрессии. Обсуждается участие сигнализации VEGF, обладающего сильным нейрогенным эффектом, в этиологии и лечении депрессии [35]. Показано, что VEGF необходим для нейротрофического действия BDNF [34].

Более того, VEGF приписывают важную роль в патофизиологических механизмах депрессий. Уровни нейротрофических факторов (GDNF, VEGF) и их экспрессия мРНК, по-видимому, по-разному изменяются у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми, что указывает на их важную роль в патофизиологии депрессии и антидепрессивном действии терапевтических вмешательств [36]. Нарушение функционирования VEGF при депрессиях может сказываться на его стимулирующем действии на высвобождение BDNF из клеток мозга и, как следствие, уменьшение его высвобождения из тканей мозга в кровь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение этих сложных, взаимосвязанных процессов приводит к дисфункции гематоэнцефалического барьера, что влечет за собой снижение секреции мозгового нейротрофического фактора, уменьшение его трансфузии через ГЭБ и, как следствие, снижение уровня BDNF в сыворотке крови.

Одним из недостатков работы является сравнительно малая выборка пациентов с меланхолической депрессией. Исследования в этом направлении планируется продолжить.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГБУ МНИИ психиатрии – филиале «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России в рамках научной темы госзадания «Разработка клинических инструментов и алгоритмов для поддержки принятия решений при диагностике, терапии и реабилитации пациентов с непсихотическими депрессивными расстройствами» (регистрационный № 124020800064-9).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Представленные в статье материалы соответствуют нормам современных этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА о медицинских исследованиях с участием людей. Исследование одобрено этическим комитетом Московского НИИ психиатрии (протоколы № 16 от 13.03.2017 г. и № 41/2 от 24.04.2023 г.). Все вошедшие в выборку пациенты и здоровые добровольцы дали информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Assembly. Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level, report by the secretariat. World Health Organization. Switzerland, Geneva, 2012. <https://iris.who.int/handle/10665/78898>.
2. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx) [Electronic resource]. 2015. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>. 2015.
3. Goodwin RD, Dierker LC, Wu M, Galea S, Hoven CW, Weinberger AH. Trends in U.S. Depression prevalence from 2015 to 2020: The widening treatment gap. *Am J Prev Med*. 2022 Nov;63(5):726-733. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.05.014>. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36272761; PMCID: PMC9483000.
4. Moreno-Agostino D, Wu YT, Daskalopoulou C, Hasan MT, Huisman M, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 Feb 15;281:235-243. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035>. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33338841.
5. Herrman H, Kieling C, McGorry P, Horton R, Sargent J, Patel V. Reducing the global burden of depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet*. 2019 Jun 15;393(10189):e42-e43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32408-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32408-5). Epub 2018 Oct 25. PMID: 30482607.
6. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012. Т. 112, № 11-2. С. 3-10. Krasnov VN. Problems of current diagnosis of depression. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues. 2012;112 (11-2):3-10 (in Russian).
7. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jan 21;16:221-234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>. PMID: 32021216; PMCID: PMC6982454.
8. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Nov;17(11):696-707. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.03.009>. Epub 2007 May 23. PMID: 17521891.
9. Jarończyk M, Walory J. Novel molecular targets of antidepressants. *Molecules*. 2022 Jan 14;27(2):533. <https://doi.org/10.3390/molecules27020533>. PMID: 35056845; PMCID: PMC8778443.
10. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: Focus on neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019 May;56(5):3295-3312. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30117106; PMCID: PMC6476855.

11. Gelle T, Samey RA, Plansont B, Bessette B, Jauberteau-Marchan MO, Lalloué F, Girard M. BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Jul 13;109:110229. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110229>. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33358963.
12. Chiou YJ, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2019 Apr;274:395-399. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.051>. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30852433.
13. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res*. 2007 Dec;41(12):979-90. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.09.009>. Epub 2007 Jan 18. PMID: 17239400.
14. Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, Wang C. The lighter side of BDNF. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 May;300(5):R1053-69. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00776.2010>. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21346243; PMCID: PMC3293512.
15. Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Chiaruttini C, Pang PT, Milner TA, Hempstead BL, Lu B. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci*. 2005 Aug;8(8):1069-77. <https://doi.org/10.1038/nn1510>. Epub 2005 Jul 17. PMID: 16025106.
16. 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. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00296>. PMID: 32372985; PMCID: PMC7184244.
17. Ochi T, Vyalova NM, Losenkov IS, Levchuk LA, Osmanova DZ, Mikhilitskaya 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. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.058>. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31611000.
18. Nikolac Perkovic M, Gredicak M, Sagud M, Nedic Erjavec G, Uzun S, Pivac N. The association of brain-derived neurotrophic factor with the diagnosis and treatment response in depression. *Expert Rev Mol Diagn*. 2023 Apr;23(4):283-296. <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2200937>. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37038358.
19. Mondal AC, Fatima M. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. *Int J Neurosci*. 2019 Mar; 129 (3):283-296. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1527328>. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30235967.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.
21. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>. PMID: 13638508.
22. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. Fifth edition. Geneva, Switzerland, 2016. 3 v.
23. Criteria for Melancholic Features Specifiers. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth ed. Section II Diagnostic Criteria and Codes. American Psychiatric Association, Washington, USA, 2013.
24. Kotan Z, Sarandöl E, Kırhan E, Ozkaya G, Kırılı S. Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012 Apr;2(2):65-74. <https://doi.org/10.1177/2045125312436572>. PMID: 23983958; PMCID: PMC3736932.
25. Morris G, Fernandes BS, Puri BK, Walker AJ, Carvalho AF, Berk M. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: Drivers and consequences. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018 Oct;52(10):924-948. <https://doi.org/10.1177/0004867418796955>. PMID: 30231628.
26. Mossel P, Arif WM, De Souza GS, Varela LG, van der Weijden CWJ, Boersma HH, Willemsen ATM, Boellaard R, Elsinga PH, Borra RJH, Dierckx RAJO, Lammertsma AA, Bartels AL, Luurtsema G. Quantification of P-glycoprotein function at the human blood-brain barrier using [18F]MC225 and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Nov;50(13):3917-3927. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06363-5>. PMID: 37552369; PMCID: PMC10611838.
27. Узбеков М.Г. Окислительный стресс и депрессия: вопросы патогенеза. Социальная и клиническая психиатрия. 2022. Т. 32, № 3. С. 73-82. Uzbekov MG. Oxidative stress: the problems of the pathogenesis. *Social and Clinical Psychiatry*. 2022;32(3):73-82 (in Russian).
28. Uzbekov MG. Monoamine oxidase as a potential biomarker of the efficacy of treatment of mental disorders. *Biochemistry (Mosc)*. 2021 Jun;86(6):773-783. <https://doi.org/10.1134/S0006297921060146>. PMID: 34225599.
29. Hoshi Y, Uchida Y, Tachikawa M, Ohtsuki S, Couraud PO, Suzuki T, Terasaki T. Oxidative stress-induced activation of Abl and Src kinases rapidly induces P-glycoprotein internalization via phosphorylation of caveolin-1 on tyrosine-14, decreasing cortisol efflux at the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Feb;40(2):420-436. <https://doi.org/10.1177/0271678X18822801>. PMID: 30621530; PMCID: PMC7370610.

30. Узбеков М.Г., Максимова Н.М. Моноамино-гормональные связи в патогенезе тревожной депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015. Т. 115, № 1-2. С. 52-55. Uzbekov MG, Maximova NM. Monoamine-hormonal interactions in the pathogenesis of anxious depression. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues. 2015;115(1 Pt 2):52-55. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151252-55>. PMID: 25909807 (in Russian).
31. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином. Современные достижения психонейроэндокринологии: от теории к практике / под ред. Л.Н. Горобец, И.В. Доровских. 2-е изд. Подольск, 2022. С. 226-234. Gorobets LN, Bulanov VS, Litvinov AV. Dynamics of the levels of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate in patients with affective disorders in dynamics of venlafaxine therapy. Modern achievements in psychoneuroendocrinology: from theory to practice / Gorobets LN, Dorovskikh IV. (eds.). 2-nd ed. Podolsk, 2022:226-234 (in Russian).
32. Uzbekov MG, Smolina NV, Syrejshchikova TI, Brilliantova VV, Dobretsov GE, Shikhov SN. Investigation of serum albumin conformational changes in melancholic depression under pharmacotherapy using subnanosecond fluorescent spectroscopy. Neurochem J. 2022;16:480-484. <https://doi.org/10.1134/S1819712422040213>.
33. Brilliantova VV, Smolina NV, Syrejshchikova TI, Uzbekov MG, Dobretsov GE. The state of albumin thiol groups in patients with the first episode of schizophrenia. Neurochem J. 2018;12:107-110. <https://doi.org/10.1134/S1819712418010038>.
34. Deyama S, Bang E, Kato T, Li XY, Duman RS. Neurotrophic and antidepressant actions of brain-derived neurotrophic factor require vascular endothelial growth factor. Biol Psychiatry. 2019 Jul 15;86(2):143-152. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.014>. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30712809; PMCID: PMC6597338.
35. Fournier NM, Duman RS. Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression. Behav Brain Res. 2012 Feb 14;227(2):440-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.022>. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21536078; PMCID: PMC3176958.
36. Sharma AN, da Costa e Silva BF, Soares JC, Carvalho AF, Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. J Affect Disord. 2016 Jun;197:9-20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.067>. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26956384; PMCID: PMC4837031.

Поступила в редакцию 24.01.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Узбеков Марат Галиевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 4527-6800. Author ID Scopus 7003902460. ResearcherID A-9555-2013. ORCID iD 0000-0003-3401-3339.

Шихов Сергей Николаевич, к.б.н., старший научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Author ID Scopus 482117. ORCID iD 0000-0003-1246-2029. shelst@mail.ru

Крюков Вадим Викторович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 8688-4159. Author ID Scopus 641973. ResearcherID HMP-7285-2023. ORCID iD 0000-0002-9099-0989. vkrjukov@yandex.ru

Краснов Валерий Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела аффективной патологии Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 9644-6970. Author ID Scopus 73503. valery-krasnov@mail.ru



Узбеков Марат Галиевич, uzbekovmg@gmail.com

UDC 616.895.4:616.8-091.81:632.911.2:612.82:615.214

For citation: Uzbekov M.G., Shikhov S.N., Kryukov V.V., Krasnov V.N. The influence of antidepressant therapy on the level of brain-derived neurotrophic factor in the blood serum of patients with melancholic depression: a pilot study. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 5-14. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-5-14](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-5-14)

The influence of antidepressant therapy on the level of brain-derived neurotrophic factor in the blood serum of patients with melancholic depression: a pilot study

Uzbekov M.G., Shikhov S.N., Kryukov V.V., Krasnov V.N.

*Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation
Potesnaya Street 3, 107258, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. The study of pathogenetic mechanisms of depression, as well as the prediction and implementation of principles of effective therapy for this disease are of primary importance. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is considered to be one of the key components of pathogenetic mechanisms of depressive disorders. **Objective:** to determine the BDNF level in the blood serum of patients with melancholic depression under antidepressant therapy. **Materials.** The sample included patients diagnosed with the current episode of mild or moderate depression (F31.3). According to ICD-10 and DSM-5 criteria, this condition is classified as melancholic depression in the structure of bipolar II disorder. The main group (n=54) was predominated by female patients (63% vs 37%). The mean age of patients was 26 years; IQR [22; 37]. The control group consisted of 11 healthy volunteers without a diagnosis of mental disorder, who matched the patients in the main group by gender and age. 21 patients of 54 were examined for BDNF concentration in the blood serum. **Methods:** clinical-psychopathological, clinical-dynamic, laboratory, mathematical statistics. Clinical-psychopathological examination was performed twice: at baseline and during antidepressant therapy (venlafaxine 75-150 mg/day, lamotrigine 125-150 mg/day) by days 28-30. The severity of depression and anxiety was determined using the Hamilton clinical scales. The concentration of BDNF in the serum was determined by ELISA using a reagent kit for quantitative determination (96 determinations) of BDNF by enzyme immunoassay (human brain-derived neurotrophic factor, BDNF, ELISA Kit, Cusabio Technology LLC, US). **Results.** Despite the revealed improvement in the clinical status of the patients, the normalization of the BDNF level in the blood serum was not established 30 days after the start of therapy when comparing the patients' parameters at baseline (n=21) and after the treatment (n=8): Me 15.2; IQR [8.2; 34.1] ng/ml serum vs Me 13.35; IQR [9.73; 43.1] ng/ml of serum ($p > 0.05$), as well as compared with the BDNF level in healthy controls: Me 19.84 (IQR [13.47; 26.32]; n=11) ng/ml. At the same time, a statistically significant ($p < 0.05$) lower concentration of BDNF in the blood serum was found when compared with the control indices (healthy volunteers; n=11): Me 19.84; IQR [13.47; 26.32] ng/ml of serum. **Discussion.** In patients with melancholic depression, antidepressant therapy had no effect on the BDNF concentration in the blood serum, since the BDNF levels in the blood serum at baseline and after antidepressant therapy were approximately the same, but were statistically significantly lower relative to the indices in healthy volunteers of the control group. **Conclusion.** The lack of dynamics in the BDNF concentration in the blood serum of patients with melancholic depression at baseline and after antidepressant therapy is explained by dysfunction of the blood-brain barrier. We hypothesize that oxidative stress, dysfunction of the transport protein P-glycoprotein, impaired cortisol metabolism and effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) on the secretion of BDNF from brain cells are involved in this pathological process.

Keywords: melancholic depression, brain-derived neurotrophic factor, enzyme immunoassay, blood-brain barrier, P-glycoprotein, oxidative stress, vascular endothelial growth factor.

Received January 24, 2025

Accepted May 19, 2025

Uzbekov Marat G., D. Sc. (Medicine), Professor, chief researcher, Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4527-6800. Author ID Scopus 7003902460. ResearcherID A-9555-2013. ORCID iD 0000-0003-3401-3339.

Shikhov Sergey N., Cand. Sc. (Biology), senior research fellow, Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Author ID Scopus 482117. ORCID iD 0000-0003-1246-2029. shelst@mail.ru

Kryukov Vadim V., Cand. Sc. (Medicine), senior researcher, Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 8688-4159. Author ID Scopus 641973. ResearcherID HMP-7285-2023. ORCID iD 0000-0002-9099-0989. vkryukov@yandex.ru

Krasnov Valery N., D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Affective Pathology, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 9644-6970. Author ID Scopus 73503. valery-krasnov@mail.ru

✉ [Uzbekov Marat G., \[uzbekovmg@gmail.com\]\(mailto:uzbekovmg@gmail.com\)](mailto:uzbekovmg@gmail.com)