

УДК 616.895.4:611.018.54:616.8-091.81

Для цитирования: Узбеков М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н. Уровень мозгового нейротрофического фактора снижен в сыворотке крови больных меланхолической депрессией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 12-18. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-12-18](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-12-18)

Уровень мозгового нейротрофического фактора снижен в сыворотке крови больных меланхолической депрессией

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

Введение. Всестороннее исследование депрессии и патогенетических механизмов этого заболевания является одной из главных задач медицинской науки. Описаны социально-демографические (пожилой возраст, женский пол, низкий социальный статус, безработность) и клинические (наличие депрессивной симптоматики в анамнезе, соматические и неврологические заболевания) факторы риска развития депрессии. Проявления меланхолии часто встречаются в структуре тревожной депрессии. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) является одним из наиболее изучаемых при депрессиях нейтрофинов. **Цель:** определение уровня BDNF в сыворотке крови больных меланхолической депрессией. **Материал.** В выборку исследования (n=32) включены лица в возрасте от 20 до 50 лет, из которых были сформированы две группы: 1) основная – пациенты (n=21) с диагнозами по МКБ-10: депрессивный эпизод средней степени (F32.1) и тяжелой степени без психотических симптомов (F32.2) в рамках биполярного аффективного расстройства, текущий эпизод мании (F31.1), легкой или умеренной депрессии (F31.3) с проявлениями тревожной меланхолии, 2) контрольная – здоровые добровольцы без психических расстройств (n=11). Клинико-психопатологическая квалификация депрессии при поступлении пациентов в стационар определялась наличием не менее 3 меланхолических признаков по МКБ-10: хронобиологический сдвиг физиологической активности (раннее утреннее пробуждение, анергия до нагрузки, суточные колебания с большей выраженностью проявлений депрессии в первой половине дня), снижение витальных влечений (аппетита, либидо). **Методы.** Выраженность депрессии и тревоги оценивали по клиническим шкалам Гамильтона (HDRS и HARS). В статистическом анализе применяли методики описательной статистики, при сравнении межгрупповых показателей использовали U-критерий Wilcoxon–Mann–Whitney. Различия рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$. Характер распределения признаков оценивали с помощью D-статистики Колмогорова-Смирнова, нормальность распределения данных принималась при $p > 0,05$. Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов для количественного определения BDNF (Human Brain Derived Neurotrophic Factor). **Результаты.** При поступлении в стационар до начала терапии у пациентов основной группы с проявлениями меланхолической депрессии уровень BDNF оказался статистически значимо ($p < 0,05$) более низким по сравнению с таковым в контрольной группе здоровых добровольцев (D-критерий Колмогорова-Смирнова $> 0,2$): $14,62 \pm 2,22$ нг/мл против $20,15 \pm 2,59$ нг/мл. **Обсуждение.** У пациентов с депрессивными эпизодами средней степени и тяжелой степени без психотических симптомов в рамках БАП и проявлениями меланхолической депрессии исходный уровень BDNF в сыворотке крови до начала антидепрессивной терапии был статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы. **Заключение.** Снижение биосинтеза BDNF в ткани мозга при развивающемся сложном комплексе патологических процессов у больных меланхолической депрессией приводит к дисфункции ГЭБ в поддержании гомеостаза мозга, что влечет за собой снижение секреции мозгового нейротрофического фактора и снижение его трансфузии через гематоэнцефалический барьер.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, меланхолическая депрессия, мозговой нейротрофический фактор, иммуноферментный анализ, гематоэнцефалический барьер.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания головного мозга являются одной из основных причин заболеваемости, инвалидизации и преждевременной смерти в мире. По последним прогнозам, заболеваемость такими расстройствами в ближайшие десятилетия будет непрерывно увеличиваться [1]. Отсутствие адекватного и своевременного лечения превращает эти заболевания в ведущий фактор потерь здоровья и в серьезную медико-социальную проблему, дефицит технологий эффективного лечения можно частично объяснить недостаточным знанием патогенетических механизмов большинства заболеваний головного мозга.

Депрессия входит в число ведущих причин ограничения жизнедеятельности и инвалидности во всем мире [2]. Депрессия, определяя значительный вклад во всеобщее бремя болезней, превратилась в большую медико-социальную проблему, которая в ближайшие годы будет только обостряться. Поэтому всестороннее исследование депрессии и патогенетических механизмов этого заболевания становится одной из главных задач медицинской науки и систем здравоохранения всех стран. Прогнозирование и оценка эффективности лечения депрессии по важности выдвигаются на первый план [3]. Приблизительно только 50% больных депрессией достигают полной ремиссии, несмотря на оптимальное лечение [4].

Чтобы справиться с патологическими воздействиями, клетки мозга выделяют ряд веществ, которые могут способствовать выживанию нейронов, среди них противовоспалительные цитокины, антиоксидантные соединения, нейротрофические факторы и некоторые другие.

Один из наиболее изучаемых нейротрофинов – нейротрофический фактор головного мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) [5]. BDNF считается членом семейства нейротрофинов, которое к тому же включает фактор роста нейронов, нейротрофины 3 и 4. BDNF играет важную роль в развитии и поддержании функционирования центральной и периферической нервной системы, выживании нейронов и их пролиферации. Он оказывает влияние на рост отростков нейронов, синаптическую пластичность и нейрогенез. Этот фактор принимает самое активное участие в регуляции процессов, происходящих на разных стадиях развития мозга, в различных клеточных популяциях, а также в ряде функциональных систем [6, 7]. BDNF обнаруживается во всех тканях и структурах мозга, им особенно богаты кора полушарий мозга, гиппокамп, а также отделы мозга, чрезвычайно важные для контроля за когнитивными функциями, настроением и эмоциями [8]. При депрессивных расстройствах BDNF исследуется в качестве потенциального периферического маркера для дифференциальной диагностики клинических подтипов депрессии, оценки тяжести симптоматики и эффективности антидепрессивной терапии [9, 10, 11, 12]. Вместе с тем в литературе встречается незначительное число работ, посвященных исследованию уровня BDNF в сыворотке крови больных меланхолической депрессией [13, 14, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение уровня BDNF в сыворотке крови больных меланхолической депрессией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В выборку исследования (n=32) включены лица в возрасте от 20 до 50 лет, из которых были

сформированы две группы: 1) основная – пациенты (n=21) с диагнозами по МКБ-10: депрессивный эпизод средней степени (F32.1) и тяжелой степени без психотических симптомов (F32.2) в рамках биполярного аффективного расстройства, текущий эпизод мании (F31.1), легкой или умеренной депрессии (F31.3) с проявлениями тревожной меланхолии, 2) контрольная – здоровые добровольцы без психических расстройств (n=11). Клинико-психопатологическая квалификация депрессии определялась наличием характерных меланхолических признаков согласно МКБ-10 и DSM-5, таких как хронобиологический сдвиг физиологической активности (раннее утреннее пробуждение, анергия до какой-либо нагрузки, суточные колебания состояния с наибольшей выраженностью характерных проявлений депрессии в первой половине дня), снижение витальных влечений (аппетита, либидо). Наличие по крайней мере трех из перечисленных признаков служило основанием для включения пациентов в основную группу. Контрольная группа была сформирована из здоровых добровольцев без психических расстройств, которые по полу и возрасту соответствовали основной группе больных.

Выраженность депрессии и тревоги определялась с использованием клинических шкал Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [16] и тревоги (HARS) [17].

Обследование проводилось в первые дни поступления пациента в стационар.

Критерии исключения: расстройства шизофренического спектра, психотический уровень депрессивного синдрома, высокий риск суицидального поведения, наличие химических аддикций, эпилепсия и эпилептиформные состояния в анамнезе, наличие нейродегенеративных или декомпенсированных соматоневрологических заболеваний. Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов для количественного определения BDNF (Human Brain Derived Neurotrophic Factor) тест-системы ELISA Kit (96 тестов) биотехнологической компании Cusabio Technology LLC (USA).

В статистическом анализе применялись методики описательной статистики, при сравнении межгрупповых показателей использовался U-критерий Wilcoxon–Mann–Whitney. Различия данных рассматривались как статистически значимые при значении $p < 0,05$. Характер распределения количественных признаков оценивался с использованием D-статистики Колмогорова–Смирнова, нормальность распределения принималась при $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе поступления в стационар до начала терапии у пациентов основной группы проведено тестирование депрессивных проявлений. Выявлены усредненные показатели по шкале Гамильтона: 1) для оценки депрессии (HDRS) – $23,5 \pm 5,8$ балла (Me 22 [21; 25]), что соответствовало уровню депрессивного эпизода средней степени (F32.1) и тяжелой степени без психотических симптомов (F32.2), 2) для оценки тревоги (HARS) – $18,3 \pm 3,4$ балла (Me 19 [16; 21]) балла, что соответствовало умеренно выраженной тревоге.

В контрольной группе здоровых добровольцев содержание BDNF в сыворотке крови составляло $20,15 \pm 2,59$ (непараметрический D-критерий Колмогорова-Смирнова $>0,05$) нг/мл. В то время как на момент поступления в стационар до начала антидепрессивной терапии у пациентов основной группы с проявлениями меланхолической депрессии уровень BDNF оказался статистически значимо ($p < 0,05$) более низким по сравнению с таковым в контрольной группе здоровых добровольцев (D-критерий Колмогорова-Смирнова $>0,2$) – $14,62 \pm 2,22$ нг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По итоговым материалам собственного исследования установлено, что у пациентов с депрессивными эпизодами средней степени и тяжелой степени без психотических симптомов в рамках БАП и проявлениями меланхолической депрессии исходный уровень BDNF в сыворотке крови до начала антидепрессивной терапии был статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев контрольной группы. Данные литературы относительно содержания BDNF у больных меланхолической депрессией являются противоречивыми. Так, у пациентов с тяжелой меланхолической депрессией и лиц контрольной группы не выявлено различий между уровнями сывороточного BDNF, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и лептина, уровни BDNF связаны с рецидивом депрессии, что подтверждает отрицательная корреляция между BDNF и количеством депрессивных эпизодов, VEGF – с тяжестью депрессии, т.е. уровни VEGF снижались с повышением тяжести депрессии [13]. Психомоторная заторможенность у пациентов с тяжелой меланхолической депрессией связана со снижением BDNF ($10,07$ нг/мл) [14]. Вместе с тем показано, что при сравнении 3 групп (пациенты с БДР и меланхолией, пациенты с БДР и без меланхолии, здоровые участники) концентрации BDNF в сыворотке крови до лечения не различались [15]. Однако авторы не приводят каких-либо возможных патофизиологических или нейрохимических механизмов, объясняющих изменения уровня BDNF в крови пациентов.

Мы полагаем, что имеется целый ряд причин, которые могут способствовать снижению уровня этого нейротрофического фактора в крови у таких больных. Во-первых, сниженный уровень BDNF в сыворотке крови у больных меланхолической депрессией может быть связан с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [18] и со снижением его проницаемости для нейротропного фактора, что сопровождается снижением уровня BDNF в сыворотке крови.

У больных депрессией выявлен повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкин-1 β (IL-1 β) [19, 20]. IL-1 β является одним из самых мощных провоспалительных цитокинов. Этот цитокин играет важную роль в депрессивно-подобном поведении, принимая активное участие в клеточных реакциях на стресс. В ЦНС ключевым элементом, вовлеченным в секрецию биологически активного IL-1 β , является P2X7R – ионный канал, связанный с АТФ, находящийся в клетках иммунной системы [21].

В литературе приводятся данные, указывающие на повреждение ГЭБ при депрессиях [18, 22]. Этому способствуют окислительный стресс [23] и нейровоспаление [18]. Повышенный уровень окислительного стресса ведет к дисфункции митохондрий, гиперсекреции свободных радикалов, активации свободно радикальных реакций и повреждению мембранных структур, о чем свидетельствует и наши данные [24]. Дисфункция митохондрий всегда связана со снижением интенсивности биосинтеза АТФ, что в свою очередь нарушает работу ионного канала P2X7R, нормальное функционирование которого зависит от концентрации АТФ.

Во-вторых, по нашему мнению, в нарушении функционирования ГЭБ важную роль 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 [25]. Кроме того, нами было обнаружено, что нарушение конформации альбумина при первом эпизоде шизофрении сопровождается статистически значимым снижением антиоксидантных свойств этого белка [26]. В-третьих, нами выдвинуто предположение о возможном снижении биосинтеза BDNF в ткани головного мозга при развивающемся сложном комплексе патологических процессов, возникающем в случае формирования меланхолической депрессии. Для более детального выяснения этого вопроса необходимо дальнейшее проведение экспериментальных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные результаты доказывают, что нарушение этих сложных, взаимосвязанных процессов приводит к дисфункции ГЭБ в поддержании гомеостаза мозга, что влечет за собой снижение секреции мозгового нейротрофического фактора и снижение его трансфузии через гематоэнцефалический барьер.

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 № 2024-0010).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование соответствует нормам современных этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА о медицинских исследованиях с участием людей, и одобрено этическим комитетом Московского НИИ психиатрии (протоколы № 16 от 13.03.2017, № 41/2 от 24.04.2023). Все больные 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.
2. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington [Internet], 2015.
3. 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).
4. 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. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110229. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33358963.
5. Yuluğ B, Ozan E, Günül AS, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: a mini-review. Brain Res Bull. 2009 Mar 30;78(6):267-9. doi: 10.1016/j.brainresbull.2008.12.002. Epub 2008 Dec 26. PMID: 19111910.
6. 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.
7. 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. Mikhailitskaya EV, Levchuk LA. 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)
8. Chiou YJ, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. Psychiatry Res. 2019 Apr;274:395-399. doi: 10.1016/j.psychres.2019.02.051. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30852433.
9. Spanemberg L, Caldieraro MA, Vares EA, Wollenhaupt-Aguiar B, Kauer-Sant'Anna M, Kawamoto SY, Galvão E, Parker G, Fleck MP. Biological differences between melancholic and nonmelancholic depression subtyped by the CORE measure. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Aug 19;10:1523-31. doi: 10.2147/NDT.S66504. PMID: 25187716; PMCID: PMC4149384.
10. 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/fpsy.2020.00296. PMID: 32372985; PMCID: PMC7184244.
11. 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.
12. 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. doi: 10.1080/14737159.2023.2200937. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37038358.

13. Kotan Z, Sarandöl E, Kirhan 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. doi: 10.1177/2045125312436572. PMID: 23983958; PMCID: PMC3736932.
14. Primo de Carvalho Alves L, Sica da Rocha N. Lower levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with melancholic psychomotor retardation among depressed inpatients. *Bipolar Disord.* 2018 Dec;20(8):746-752. doi: 10.1111/bdi.12636. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29516593.
15. Yoshimura R, Okamoto N, Ikenouchi A. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in depression with and without melancholy and in healthy participants. *Eur J Psychiatry.* 2023;37(1):67-68. doi: org/10.1016/jejpsy.2022.08.002
16. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.
17. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x. PMID: 13638508.
18. 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. doi: 10.1177/0004867418796955. PMID: 30231628.
19. Mednova IA, Levchuk LA, Boiko AS, Roschina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Cytokine level in patients with mood disorder, alcohol use disorder and their comorbidity. *World J Biol Psychiatry.* 2023 Mar;24(3):243-253. doi: 10.1080/15622975.2022.2095439. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35818961.
20. Poletti S, Mazza MG, Benedetti F. Inflammatory mediators in major depression and bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2024 Jun 8;14(1):247. doi: 10.1038/s41398-024-02921-z. PMID: 38851764; PMCID: PMC11162479.
21. Jarończyk M, Walory J. Novel Molecular Targets of Antidepressants. *Molecules.* 2022 Jan 14;27(2):533. doi: 10.3390/molecules27020533. PMID: 35056845; PMCID: PMC8778443.
22. Levchuk LA, Roshchina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA. Peripheral markers of nervous tissue damage in addictive and affective disorders. *Neurochem J.* 2021;15:86-90. <https://doi.org/10.1134/S1819712421010074>
23. Узбеков М.Г. Окислительный стресс и депрессия: вопросы патогенеза. Социальная и клиническая психиатрия. 2022. Т. 32, вып. 3. С. 57-66. Uzbekov MG. Oxidative stress and depression: issues of pathogenesis. *Social and Clinical Psychiatry.* 2022;32(3):57-66 (in Russian).
24. Uzbekov MG. Monoamine oxidase as a potential biomarker of the efficacy of treatment of mental disorders. *Biochemistry (Mosc).* 2021 Jun;86(6):773-783. doi: 10.1134/S0006297921060146. PMID: 34225599.
25. Uzbekov MG, Smolina NV, Syrejschikova 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;16:480-84. doi: 10.1134/S1819712422040213
26. Brilliantova VV, Smolina NV, Syrejschikova 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. doi: 10.1134/S1819712418010038

Поступила в редакцию 29.03.2024
Утверждена к печати 09.09.2024

Узбеков Марат Галиевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения расстройств аффективно-го 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. vkryukov@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 616.895.4:611.018.54:616.8-091.81

For citation: Uzbekov M.G., Shikhov S.N., Kryukov V.V., Krasnov V.N. The level of the brain-derived neurotrophic factor is reduced in the blood serum of patients with melancholic depression. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 12-18. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-12-18](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-12-18)

The level of the brain-derived neurotrophic factor is reduced in the blood serum of patients with melancholic depression

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
Potehnaya Street 3, 107258, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

Introduction. A comprehensive study of depression and pathogenetic mechanisms of this disease is one of the main tasks of medical science. The socio-demographic (old age, female gender, low social status, unemployment) and clinical (history of depressive symptoms, somatic and neurological diseases) risk factors for the development of depression are described. Manifestations of melancholy are often found in the structure of anxious depression. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the most studied neurotrophins in depression. **Objective:** to determine the level of BDNF in the blood serum of patients with melancholic depression. **Material.** The study sample (n=32) included individuals aged 20 to 50 years, from which two groups were formed: 1) the main group – patients (n=21) with ICD-10 diagnoses: moderate depressive episode (F32.1) and severe depressive episode without psychotic symptoms (F32.2); bipolar affective disorder, current episode manic (F31.1), bipolar affective disorder, current episode mild or moderate depression (F31.3) with manifestations of anxious melancholy, 2) control – healthy volunteers without mental disorders (n=11). Clinical and psychopathological qualification of depression upon admission of patients to the hospital was determined by the presence of at least 3 melancholic signs according to ICD-10: chronobiological shift in physiological activity (early morning awakening, anergy before exercise, daily fluctuations with greater severity of depression in the first half of the day), decreased vital drives (appetite, libido). **Methods.** The severity of depression and anxiety was assessed using the Hamilton clinical scales (HDRS and HARS). The descriptive statistics methods were used in the statistical analysis; the Wilcoxon–Mann–Whitney U-test was used to compare intergroup indicators. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The nature of the distribution of signs was assessed using the Kolmogorov-Smirnov D-statistics; the normality of the data distribution was accepted at $p > 0.05$. The concentration of BDNF in the blood serum was determined by the enzyme immunoassay method using reagents for the quantitative determination of BDNF (Human Brain Derived Neurotrophic Factor). **Results.** Upon admission to the hospital at baseline, the BDNF level in patients of the main group with manifestations of melancholic depression was statistically significantly ($p < 0.05$) lower compared to that in the control group of healthy volunteers (Kolmogorov-Smirnov D-criterion > 0.2): 14.62 ± 2.22 ng/ml versus 20.15 ± 2.59 ng/ml. **Discussion.** In patients with moderate and severe depressive episodes without psychotic symptoms within bipolar disorder and manifestations of melancholic depression, the initial level of BDNF in the blood serum before the start of antidepressant therapy was statistically significantly lower compared to healthy volunteers of the control group. **Conclusion.** A decrease in BDNF biosynthesis in brain tissue during the development of a complex set of pathological processes in patients with melancholic depression leads to the dysfunction of the blood-brain barrier (BBB) in maintaining the brain homeostasis, which entails a decrease in the secretion of the brain-derived neurotrophic factor and a decrease in its transfusion through the BBB.

Keywords: bipolar affective disorder, melancholic depression, brain-derived neurotrophic factor, enzyme immunoassay, blood-brain barrier.

Received March 29, 2024

Accepted September 09, 2024

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. vkrjukov@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