

УДК 612.014:617.764

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЦИЛИАРНЫЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ

© 2020 г. А. А. Шпак^{1,*}, А. Б. Гехт², Т. А. Дружкова², М. С. Зинчук², Н. В. Гуляева^{2,3}

¹ФГАУ “НМИЦ “МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова” Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ “Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы”, Москва, Россия

³ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Поступила в редакцию 01.11.2019 г.

После доработки 15.11.2019 г.

Принята к публикации 19.11.2019 г.

Изучено содержание нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ) и цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ) в сыворотке крови и слезной жидкости у 105 пациентов с депрессией (униполярной – 37 и биполярной – 68). Забор стимулированной слезной жидкости проводили пипеточным дозатором из одного глаза, избранного случайным методом. Концентрацию НФГМ и ЦНТФ определяли методом иммуноферментного анализа. Отмечено снижение концентрации НФГМ в сыворотке крови больных (22380 ± 3600 пг/мл) по сравнению со здоровым контролем (25220 ± 3550 пг/мл). Концентрация ЦНТФ у больных была повышена как в сыворотке крови (6.7 ± 2.8 по сравнению с 4.4 ± 2.3 пг/мл), так и в слезной жидкости (35.8 ± 9.8 против 31.0 ± 5.3 пг/мл). Показатели ЦНТФ в сыворотке крови и в слезной жидкости слабо коррелировали между собой. Повышение уровня ЦНТФ в слезной жидкости пациентов с депрессией косвенно указывает на его повышение во влаге передней камеры глаза, а возможно, и в спинномозговой жидкости, что, однако, требует специального исследования.

Ключевые слова: депрессия, нейротрофический фактор головного мозга, цилиарный нейротрофический фактор, слезная жидкость, сыворотка крови

DOI: 10.31857/S1027813320020119

Депрессия является одной из трех основных причин YLD (years lived with disability – лет жизни с нетрудоспособностью) [1] и по прогнозам ВОЗ к 2030 г. станет ведущей причиной нетрудоспособности в мире. Наиболее распространенными методами выявления депрессии служат опросники и клиническое интервью, однако, их эффективность зависит от многих ситуационных факторов, важнейшими из которых являются способность больного верно оценить свое настроение и мотивированность на раскрытие данных о своем состоянии. Поэтому актуальными остаются изучение биологических механизмов развития депрессии и поиск непсихологических маркеров как самой депрессии, так и эффективности ее терапии [2].

Имеются данные об изменениях содержания нейротрофических факторов мозга, в частности нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ), в сыворотке крови (СК) пациентов с депрессией [3–5]. Для ряда нейротрофических

факторов показана прямая связь глаза и мозга, например, имеются данные об антеградном и ретроградном транспорте НФГМ между глазом и мозгом [6, 7]. С учетом этого возможна определенная корреляция содержания нейротрофических факторов в жидкостях глаза и мозга. В работах авторов статьи была показана тесная взаимосвязь содержания нейротрофических факторов внутри глаза (во влаге передней камеры) и в слезной жидкости (СЖ) для двух нейротрофических факторов – НФГМ и цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ) [8–10]. С учетом связи глаза и мозга, измерение содержания этих факторов в СЖ предположительно может давать косвенную информацию об их уровне не только в глазу, но и в спинномозговой жидкости.

В связи с изложенным, целью исследования явилось изучение содержания НФГМ и ЦНТФ в СЖ и СК пациентов с депрессией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сплошным методом были отобраны 105 пациентов с депрессией, лечившихся в ГБУЗ “Научно-

* Адресат для корреспонденции: 127486 Россия, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а, тел: +7499-488-84-57, e-mail: a_shpak@inbox.ru.

Таблица 1. Возраст и пол испытуемых, получаемое медикаментозное лечение в сравниваемых группах и подгруппах

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Группа Депрессия (n = 105)	Униполярная депрессия (n = 37)	Биполярная депрессия (n = 68)
Возраст, лет $M \pm \sigma$ (min–max)	28.4 ± 5.5 (23–41)	30.7 ± 10.1 (18–59)	33.5 ± 10.2 (19–55)	29.2 ± 9.8* (18–59)
Пол, ж/м	22/8	81/24	29/8	52/16
Нейролептики	–	86	30	56
Антидепрессанты	–	97	36	61
Транквилизаторы	–	43	15	28

* Достоверное отличие от униполярной депрессии: $P = 0.04$. Другие различия между подгруппами и различия между группами по возрасту и полу статистически не достоверны ($P > 0.05$).

практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы” в 2019 г. (основная группа “Депрессия”). Критериями включения были униполярная депрессия первый эпизод (F32.1–F32.3), рекуррентное депрессивное расстройство (F33.1–F33.2), биполярное расстройство, текущий эпизод депрессии (F31.3–F31.4), возраст не моложе 18 лет, когнитивный уровень и знание русского языка, достаточные для понимания текста информированного согласия и смысла используемых в исследовании опросников. Критериями исключения были наличие психотической симптоматики, препятствующей правильной интерпретации процедуры исследования, наличие коморбидной психической и значимой офтальмологической патологии. На начальном этапе актуальная депрессия выявлялась при помощи опросника Бек-II (≥ 20 баллов), а гипомания в анамнезе при помощи опросника NCL-32 (≥ 14 баллов). Все предварительно отобранные пациенты осматривались врачом-психиатром для подтверждения диагноза и исключения коморбидной психической патологии, а также проходили офтальмологическое обследование для исключения значимой сопутствующей глазной патологии.

В группе Депрессия были выделены две подгруппы: “Униполярная депрессия” (37 чел., 35.2%) и “Биполярная депрессия” (68 чел., 64.8%). Контрольную группу составили 30 чел., практически здоровых, без признаков психического расстройства как в настоящее время, так и в анамнезе. От всех испытуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Забор стимулированной СЖ производили микроканюлей пипеточного дозатора в объеме 100–200 мкл из нижнего конъюнктивального свода одного глаза, избранного случайным методом. Определение концентрации НФГМ и ЦНТФ в СЖ и СК выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Technology Inc., США) с помощью тест-систем “Quantikine ELISA” (R&D Systems, США). Для исследования НФГМ в СЖ использовали систему “The BDNF Emax® Immuno Assay System” (Promega Corporation).

Статистическую обработку осуществляли с использованием программ Excel (Microsoft) и Statistica13 (TIBCO Software Inc.). Все данные имели нормальное распределение по критерию Колмогорова-Смирнова и представлены в формате $M \pm \sigma$. Сравнение количественных признаков в двух группах проводили с применением *t*-теста Стьюдента для несвязанных выборок. Качественные признаки сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Соотношения количественных признаков оценивали методом корреляционного анализа по Пирсону. Статистически значимым считали уровень $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нозологическая структура основной группы была следующей: биполярное расстройство, текущий эпизод депрессии – 34 чел. (32.4%), первый эпизод депрессии без гипомании в анамнезе – 34 чел. (32.4%) (объединены в подгруппу “Бипо-

Таблица 2. Содержание НФГМ и ЦНТФ в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ) пациентов с депрессией и здоровых испытуемых (пг/мл), $M \pm \sigma$ (min–max)

Показатель	Контрольная группа ($n = 30$)	Группа Депрессия ($n = 105$)	Униполярная депрессия ($n = 37$)	Биполярная депрессия ($n = 68$)
НФГМ в СК	25220 \pm 3550 (18660–34000)	22380 \pm 3600** (13990–30660)	22060 \pm 3820 (16160–30650)	22550 \pm 3480 (13990–30660)
НФГМ в СЖ	109.1 \pm 19.6 (69.9–149.5)	102.6 \pm 23.2 (40.0–177.7)	104.8 \pm 26.3 (54.0–177.7)	101.3 \pm 21.5 (40.0–148.0)
ЦНТФ в СК	4.4 \pm 2.3 (0–8.8)	6.7 \pm 2.8** (0–12.6)	6.9 \pm 2.6 (0.9–12.6)	6.5 \pm 2.9 (0–12.1)
ЦНТФ в СЖ	31.0 \pm 5.3 (21.8–42.3)	35.8 \pm 9.8* (16.2–72.0)	36.0 \pm 11.2 (20.0–72.0)	35.7 \pm 9.0 (16.2–63.5)

* ** Достоверное отличие от контрольной группы: $P < 0.05$; $P < 0.001$. Различия между подгруппами статистически не достоверны ($P > 0.05$).

лярная депрессия”) и рекуррентное депрессивное расстройство – 37 чел. (35.2%, подгруппа “Униполярная депрессия”).

Все пациенты получали лечение 1–3 препаратами. Получаемое медикаментозное лечение, возраст и пол испытуемых представлены в табл. 1. Во всех таблицах отдельно проводилось сравнение между группой Депрессия и контролем, и отдельно между подгруппами с уни- и биполярной депрессией.

Данные о содержании НФГМ и ЦНТФ в СЖ и СК в сравниваемых группах и подгруппах представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, у пациентов с депрессией по сравнению с контролем имело место снижение НФГМ в СК (~ на 11%), а также повышение содержания ЦНТФ как в СК (~ в 1.5 раза), так и в СЖ (~ на 15%). Однако, показатели ЦНТФ в СК и в СЖ слабо коррелировали между собой ($r = 0.175$; $P > 0.05$).

При сравнении подгрупп следует учитывать небольшое, но достоверное различие среднего возраста испытуемых. Вместе с тем, данное различие практически не играло роли при сравнении содержания нейротрофических факторов в подгруппах. Так, например, при исключении пациентов с биполярной депрессией в возрасте менее 20 и 25–29 лет, мало представленных в подгруппе униполярной депрессии, средний возраст пациентов с биполярной депрессией повышался до 32.1 ± 10.7 ($n = 44$), но все показатели изменялись очень мало (на 1–3%), и их отличия от показате-

лей в подгруппе униполярной депрессии оставались недостоверными.

Выраженность депрессии (по показателю шкалы Бек-II) в группах и подгруппах в основном слабо коррелировала с содержанием нейротрофических факторов в СК и СЖ. Только в подгруппе биполярной депрессии отмечалась слабая, но достоверная отрицательная корреляция с содержанием НФГМ в СК ($r = -0.26$; $P = 0.04$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Содержание НФГМ в СК больных с депрессией изучалось в большом числе работ [3–5]. В их суммарном мета-анализе показано, что имеет место существенное снижение НФГМ в СК, которое, однако, намного менее выражено у пациентов, получающих терапию антидепрессантами [4]. Большинство включенных в настоящую работу пациентов также получали антидепрессанты. Вероятно поэтому выявленное у них снижение НФГМ в СК было сравнительно небольшим, а в СЖ было недостоверным.

В отличие от НФГМ, содержание ЦНТФ в СК при различной патологии остается крайне малоизученным. Считается, что ЦНТФ в СК здоровых лиц не определяется [11]. Однако авторами настоящей статьи ранее была усовершенствована методика измерения ЦНТФ, что позволило существенно повысить ее чувствительность [9, 12]. В отдельном исследовании было выявлено повышение уровня ЦНТФ в сыворотке крови пациентов с униполярной депрессией [13]. В экспериментальных исследованиях показано, что мыши с генетически

обусловленным дефицитом ЦНТФ менее склонны к развитию депрессии [14]. Выявленное существенное повышение содержания ЦНТФ в СК пациентов не только с униполярной, но и с биполярной депрессией указывает на возможность использования данного показателя в качестве биомаркера депрессии. Таким биомаркером может быть и повышение уровня ЦНТФ в СЖ, особенно учитывая более высокую концентрацию ЦНТФ в СЖ, что облегчает его исследование с помощью существующих тест-систем. Впервые обнаруженное повышение уровня ЦНТФ в СЖ пациентов с депрессией косвенно указывает на его повышение во влаге передней камеры глаза, а возможно, и в спинномозговой жидкости. Однако это требует специального исследования.

Настоящая работа имеет ряд ограничений. Большинство пациентов получали медикаментозное лечение, что не позволило изучить влияние нелеченой депрессии на содержание нейротрофических факторов мозга в СК и СЖ.

Возможность оценки уровней нейротрофических факторов в спинномозговой жидкости по их содержанию в СЖ остается гипотетической. Для ее подтверждения необходимо прямое сравнение, так же как это было сделано в отношении СЖ и влаги передней камеры [8–10]. В настоящее время подобное исследование ведется в отношении больных с рассеянным склерозом [15].

В изученном материале преобладали женщины, что объясняется как более высокой их заболеваемостью депрессией, так и более низкой обращаемостью мужчин за психиатрической помощью. Для уточнения влияния половой принадлежности на изученные показатели необходим дальнейший набор материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наряду со снижением концентрации НФГМ в СК, у пациентов с различными типами депрессии выявлено существенное повышение содержания ЦНТФ в СК и СЖ, что может рассматриваться в качестве новых биомаркеров депрессии. Повышение уровня ЦНТФ в СЖ пациентов с депрессией косвенно указывает на его повышение во влаге передней камеры глаза, а возможно, и в спинномозговой жидкости, что, однако, требует специального исследования.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую признательность сотрудникам ГБУЗ “Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы” Д.Р. Алмаеву, Н.И. Войновой, В.Ю. Мальцеву, О.И. Савинкову, А.А. Трошиной за помощь в наборе и обследовании пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (А.А.Ш., проект № 18-015-00355).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators* // *Lancet*. 2018.V. 392(10159). P. 1789–1858.
2. *Gururajan A., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F.* // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. V. 64. P. 101–133.
3. *Karlović D., Serretti A., Jevtović S., Vrkić N., Serić V., Peleš A.M.* // *J. Psychiatr. Res.* 2013. V. 47. P. 162–167.
4. *Molendijk M.L., Spinhoven P., Polak M., Bus B.A., Penninx B.W., Elzinga B.M.* // *Mol. Psychiatry*. 2014. V. 19. P. 791–800.
5. *Wolkowitz O.M., Wolf J., Shelly W., Rosser R., Burke H.M., Lerner G.K., Reus V.I., Nelson J.C., Epel E.S., Mellon S.H.* // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011. V. 35. P. 1623–1630.
6. *Iwabe S., Moreno-Mendoza N.A., Trigo-Tavera F., Crowder C., García-Sánchez G.A.* // *Vet. Ophthalmol.* 2007. V. 10. P. 12–19.
7. *Pease M.E., McKinnon S.J., Quigley H.A., Kerrigan-Baumrind L.A., Zack D.J.* // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000. V. 41. P. 764–774.
8. *Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Козлова К.И., Гуляева Н.В.* // *Офтальмохирургия*. 2017. № 1. С. 16–20.
9. *Shpak A.A., Guekht A.B., Druzhkova T.A., Kozlova K.I., Gulyaeva N.V.* // *Molecular Vision*. 2017. V. 23. P. 799–809.
10. *Shpak A.A., Guekht A.B., Druzhkova T.A., Kozlova K.I., Gulyaeva N.V.* // *Curr. Eye Res.* 2018. V. 43. P. 224–231.
11. *Трушников Т.Н., Медведева Е.Л., Байдина Т.В., Данилова М.А.* // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 10–2. С. 33–36.
12. *Дружкова Т.А., Шпак А.А., Козлова К.И., Яковлев А.А., Гехт А.Б., Гуляева Н.В.* // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018. V. 1. № 4. e00079. P. 1–6.
13. *Druzhkova T., Pochigaeva K., Yakovlev A., Kazimirova E., Grishkina M., Chepelev A., Guekht A., Gulyaeva N.* // *Metab. Brain Dis.* 2019. V. 34. P. 621–629.
14. *Peruga I., Hartwig S., Merkle D., Thöne J., Hovemann B., Juckel G., Gold R., Linker R.A.* // *Behav. Brain Res.* 2012. V. 229. P. 325–332.
15. *Шпак А.А., Дружкова Т.А., Вавилина Я.С., Гуляева Н.В.* // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119. № 5. С. 231–232.

Brain-Derived Neurotrophic Factor and Ciliary Neurotrophic Factor in Patients with Depression

A. A. Shpak^a, A. B. Guekht^b, T. A. Druzhkova^b, M. S. Zinchuk^b, and N. V. Gulyaeva^{b, c}

^a*Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

^b*Soloviev Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia*

^c*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

The content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and ciliary neurotrophic factor (CNTF) was studied in serum and lacrimal fluid in 105 patients with depression (unipolar depression, 37; bipolar depression, 68). The stimulated lacrimal fluid was taken with a pipette dispenser from one eye, randomly selected. The concentration of BDNF and CNTF was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The BDNF concentration decreased in the blood serum of patients (22380 ± 3600 pg/mL) compared to healthy controls ($25\,220 \pm 3550$ pg/mL). The CNTF concentration in patients was increased both in blood serum (6.7 ± 2.8 compared with 4.4 ± 2.3 pg/ml) and in lacrimal fluid (35.8 ± 9.8 vs 31.0 ± 5.3 pg/mL). CNTF values in blood serum and in the lacrimal fluid weakly correlated with each other. The increase in the CNTF level in lacrimal fluid of patients with depression indirectly reflects an increase in its level in moisture in the anterior chamber of the eye, and, possibly, in the cerebrospinal fluid, which, however, requires a special study.

Keywords: depression, brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, lacrimal fluid, blood serum