

## УРОВЕНЬ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА BDNF У ПОДРОСТКОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И РАЗЛИЧНЫМИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

Эверт Л.С.<sup>1,2</sup>, Потупчик Т.В.<sup>3</sup>, Реушева С.В.<sup>4</sup>, Гришкевич Н.Ю.<sup>3</sup>, Зайцева О.И.<sup>1</sup>, Боброва Е.И.<sup>1</sup>, Ахмельдинова Ю.Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, e-mail: [imprn@imprn.ru](mailto:imprn@imprn.ru);

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Медико-психолого-социальный институт, Красноярск, e-mail: [mpsi.khsu@gmail.com](mailto:mpsi.khsu@gmail.com);

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, e-mail: [rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru);

<sup>4</sup>Министерство здравоохранения Красноярского края, Красноярск, e-mail: [office@kraszdrav.ru](mailto:office@kraszdrav.ru)

Цель работы - исследовать уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF у подростков с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), дорсопатией (ДП) и различными клиническими вариантами психосоматических расстройств для оценки его вероятного участия в патогенезе данных видов нарушений. Обследовано 80 подростков 12-17 лет (мальчиков и девочек) – пациентов детского соматического отделения. Содержание BDNF в плазме крови определяли методом ИФА с использованием набора реактивов «Quantikine® ELISA» по протоколу производителя фирмы. Выявлена общая тенденция в особенностях распределения обследованных подростков по уровню мозгового нейротрофического фактора в плазме крови. Наличие у пациентов ДСТ, ДП, синдрома вегетативной дисфункции (СВД) и астенического синдрома (АС) ассоциировалось с меньшим числом лиц, имевших нормальную плазменную концентрацию BDNF и большей долей лиц с низким содержанием данного показателя. Группы с артериальной гипертензией (АГ) и рецидивирующей головной болью (РГБ) отличались меньшим числом пациентов с нормальным уровнем BDNF и большей долей лиц с повышенным содержанием данного показателя. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в данном направлении с целью выяснения роли BDNF и степени его участия в патогенетических механизмах данного спектра психосоматических расстройств у подросткового детского населения.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор BDNF, подростки, дисплазия соединительной ткани, дорсопатия, психосоматические синдромы.

## LEVEL OF BRAIN NEUROTROPHIC FACTOR BDNF ADOLESCENTS WITH DISPLAYS OF CONNECTING FABRIC AND VARIOUS PSYCHOSOMATIC SYNDROME

Evert L.S.<sup>1,2</sup>, Potupchik T.V.<sup>3</sup>, Reusheva S.V.<sup>4</sup>, Grishkevich N.Y.<sup>3</sup>, Zaytseva O.I.<sup>1</sup>, Bobrova E.I.<sup>1</sup>, Akhmeldinova Yu.R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Medical Problems of the North is a separate subdivision of the Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, e-mail: [imprn@imprn.ru](mailto:imprn@imprn.ru);

<sup>2</sup>Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education "Katanov Khakass State University", Medico-Psychological and Social Institute, Krasnoyarsk, e-mail: [mpsi.khsu@gmail.com](mailto:mpsi.khsu@gmail.com);

<sup>3</sup>Federal State Budget Educational Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky" Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: [rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru);

<sup>4</sup>Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, e-mail: [office@kraszdrav.ru](mailto:office@kraszdrav.ru)

The aim of the study is to investigate the level of the brain neurotrophic factor BDNF in adolescents with connective tissue dysplasia (CTD), dorsopathy (DP) and various clinical variants of psychosomatic disorders to assess its likely involvement in the pathogenesis of these types of disorders. 80 teenagers aged 12-17 (boys and girls) - patients of the children's somatic department were examined. The content of BDNF in blood plasma was determined by ELISA using the Quantikine® ELISA reagents kit according to the manufacturer's protocol. A general trend was revealed in the distribution of the examined adolescents according to the level of the cerebral neurotrophic factor in the blood plasma. The presence of CTD, DP, autonomic dysfunction syndrome (ADS) and

asthenic syndrome (AS) in patients was associated with fewer individuals who had a normal plasma concentration of BDNF and a greater proportion of individuals with a low content of this indicator. Groups with arterial hypertension (AH) and recurrent headache (RH) were characterized by a smaller number of patients with a normal level of BDNF and a larger proportion of individuals with an elevated content of this indicator. The obtained results testify to the need for further studies in this direction with the aim of clarifying the role of BDNF and the degree of its participation in the pathogenetic mechanisms of this spectrum of psychosomatic disorders in adolescent children.

Keywords: cerebral neurotrophic factor BDNF, adolescents, connective tissue dysplasia, dorsopathy, psychosomatic syndromes.

В последние годы чрезвычайно актуальной проблемой медицины стали психосоматические расстройства и нарушения психоэмоционального статуса у детей и подростков [1; 2]. Психосоматические расстройства (синдромы) – группа болезненных состояний, появляющихся в результате взаимодействия психических и физиологических факторов, в настоящее время являются важной медико-социальной проблемой. Наиболее частыми видами психосоматических расстройств, встречающимися у детей и подростков, являются артериальная гипертензия (АГ), синдром вегетативной дисфункции (СВД), первичные головные боли, чаще – головная боль напряжения (ГБН), синкопальные состояния (СС), астенический синдром (АС).

Важным аспектом в рамках данной проблемы является ранняя диагностика и эффективная коррекция указанных нарушений, с учетом в том числе особенностей метаболических процессов, протекающих в мозговой ткани, и их влияния на функционирование ЦНС [3; 4]. Особая роль в модуляции нейропластических процессов принадлежит нейротрофическим факторам (НТФ). Наиболее изученным в настоящее время является мозговой нейротрофический фактор – BDNF (brain-derived-neurotrophic-factor). BDNF представляет собой белок с молекулярной массой 27 кДа, экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах, тромбоцитах и лимфоцитах. Он относится к физиологически активным полипептидам, регулирующим рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза, способствующим в постнатальном периоде формированию новых синаптических связей [5].

Учитывая, что эмбриональное развитие тромбоцитов и нейронов происходит от одного и того же предшественника в нервном гребешке, содержание BDNF в крови может отражать уровень синтеза BDNF в ЦНС. Специфичность действия BDNF обусловлена двумя видами рецепторов к данному пептиду – низкоафинными рецепторами к NGF с молекулярной массой 75 кДальтон (LNGFR) и высокоафинными рецепторами к тропомиозинкиназе-В с молекулярной массой 145 кДальтон (TrkB). Нейротрофические факторы (в т.ч. BDNF) отличаются довольно высокой функциональной активностью. В период развития нервной системы они участвуют в дифференцировке, созревании нейронов и формировании синапсов. Во взрослом организме им принадлежит важная

нейропротекторная роль, заключающаяся в защите нейронов головного мозга от ишемии. Высказывается предположение, что он может играть роль в образовании памяти [6].

В последние годы такие заболевания, как эпилепсия, шизофрения, депрессия, стали относить к нейродегенеративным заболеваниям. Мозговой нейротрофический фактор BDNF и серотонинергическая система взаимодействуют друг с другом в ЦНС и совместно модулируют мозговые процессы, играя значимую роль в патогенезе тревоги, депрессии и нарушении когнитивных функций у человека [7]. Установлено, что BDNF играет значимую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в регенерации мозговой ткани и восстановлении ее функций после травматических и сосудистых поражений нервной системы.

Выявление значимой роли НТФ, и в частности BDNF, в стимуляции нейропластичности является перспективным в лечении сосудистых, травматических и нейродегенеративных заболеваний нервной системы [8]. В процессе терапии антидепрессантами возрастает выработка BDNF, в результате чего восстанавливаются процессы нейрогенеза и нейрональная пластичность [5; 8]. В последние годы активно изучается возможность использования уровня BDNF в сыворотке крови и/или полиморфизмов гена BDNF для прогноза и оценки эффективности проводимой терапии [9-11].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением, определяющее особенности ассоциированной патологии [12]. Недифференцированные ДСТ – это генетически гетерогенная группа заболеваний мультифакториальной природы, нередко ассоциированная с развитием хронической соматической патологии и различных видов психосоматических расстройств, в том числе – артериальной гипер- и гипотензии, синдрома вегетативной дисфункции, рецидивирующих головных и абдоминальных болей, синкопальных состояний, астенического синдрома и др.

**Цель исследования:** изучить уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF у подростков с дисплазией соединительной ткани, дорсопатией и различными вариантами психосоматических расстройств для оценки его вероятного участия в патогенезе данных видов нарушений.

**Материал и методы исследования**

Объектом исследования были подростки 12-17 лет (мальчики и девочки) в количестве 80 человек, пациенты детского соматического отделения с проявлениями ДСТ, с патологией шейного отдела позвоночника – дорсопатией (ДП) и различными психосоматическими синдромами (АГ, СВД, ГБН, СС, АС), предметом исследования – мозговой нейротрофический фактор BDNF. Структура дорсопатий у обследованных пациентов была представлена патологической нестабильностью ШОП за счет слабости мышечно-связочного аппарата, патологией костного аппарата ШОП, ювенильным остеохондрозом ШОП, наличием болей в ШОП (дорсалгией). Содержание BDNF в плазме крови определяли методом ИФА с использованием набора реактивов «Quantikine® ELISA» по протоколу производителя фирмы (R&D systems® a bio-techne brand®). Оценивали распределение обследованных подростков с нормальным, повышенным и пониженным уровнем BDNF в группах сравнения.

Состояние психоэмоционального статуса (уровень дистресса, депрессии, тревоги и соматизации) определяли с использованием русскоязычного четырехмерного опросника «4ДДТС», разработанного голландскими специалистами В. Terluin и соавт. (The Four-Dimensional Symptom Questionnaire – 4DSQ) (В. Terluin и соавт., 2006). Оценивали степень выраженности нарушений данных характеристик: низкий уровень, повышенный и значительно повышенный.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica 12.0 for Windows. Анализ статистической значимости различий качественных бинарных признаков проведен с помощью критериев  $\chi^2$  Пирсона, а для малых выборок – двусторонний точный критерий Фишера.

### **Результаты исследования**

Сравнительный анализ числа пациентов с различным уровнем BDNF в группах с ДСТ и без ДСТ показал, что в 1-й группе было несколько меньше лиц с нормальным и повышенным уровнем мозгового нейротрофического фактора и больше – с пониженным уровнем (рис. 1А).

В группе с ДСТ 1 степ. было больше пациентов с низким уровнем BDNF (рис. 1Б).

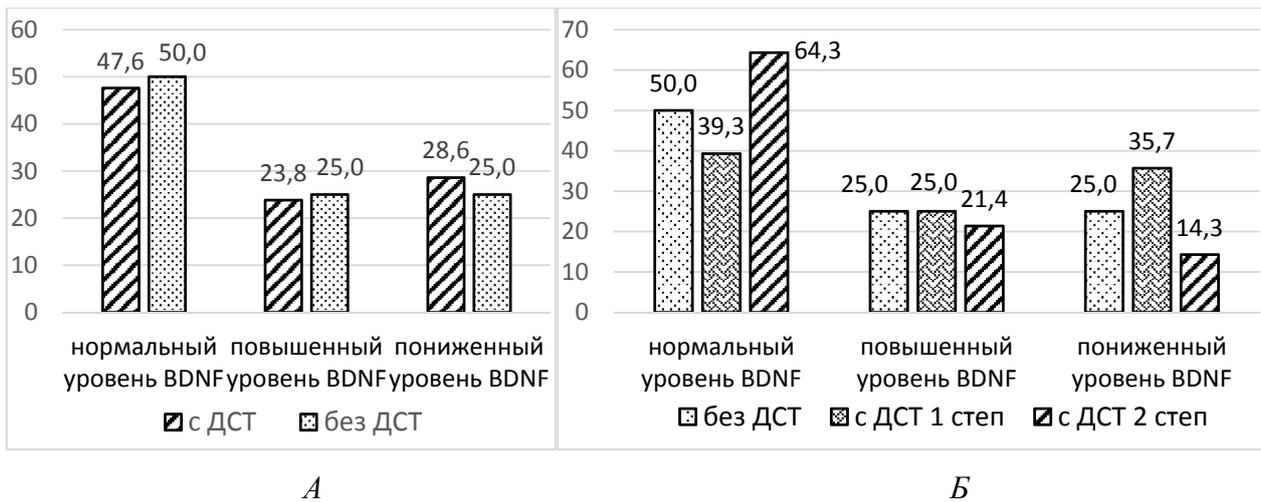


Рис. 1. А - распределение пациентов с ДСТ и без ДСТ по уровню BDNF (%).

Б - распределение пациентов без ДСТ, с ДСТ 1 степ. и ДСТ 2 степ. по уровню BDNF (%)

Среди пациентов с дорсопатией оказалась меньше доля обследованных с нормальным содержанием мозгового нейротрофического фактора BDNF и больше – с низким уровнем показателя (рис. 2А). Число пациентов, имевших повышенную концентрацию BDNF в плазме крови, в группах с ДП и без ДП было сопоставимым. Наличие у пациентов лабильной АГ ассоциировалось с меньшим числом лиц, имевших нормальную и низкую плазменную концентрацию BDNF, и, напротив, в этой группе было больше пациентов с повышенным уровнем данного показателя (рис. 2Б).

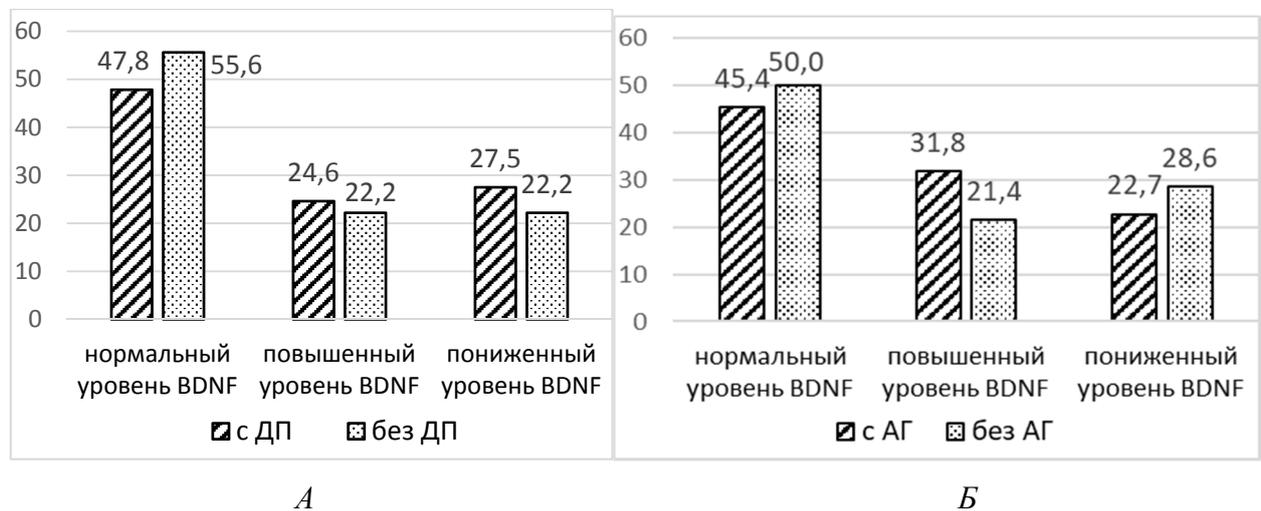


Рис. 2. А - распределение пациентов с ДП и без ДП по уровню BDNF (%).

Б - распределение пациентов с АГ и без АГ по уровню BDNF (%)

В группе с СВД выявлено больше пациентов с пониженным уровнем мозгового нейротрофического фактора и меньше было число обследованных с нормальным содержанием BDNF (рис. 3А). Соотношение обследованных с повышенным уровнем

анализируемого показателя в сравниваемых группах было сопоставимым (рис. 3А).

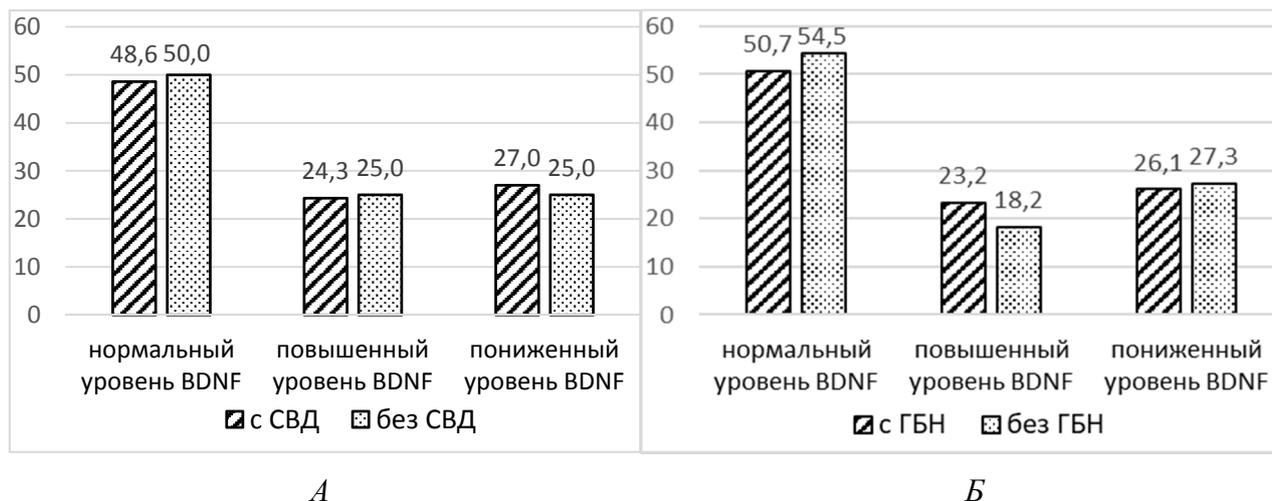


Рис. 3. А - распределение пациентов с СВД и без СВД по уровню BDNF (%).

Б - распределение пациентов с ГБН и без ГБН по уровню BDNF (%)

Группа пациентов с РГБ отличалась несколько большим числом обследованных с повышенным содержанием BDNF и меньшей долей лиц с нормальным уровнем данного показателя (рис. 3Б). Пониженное содержание BDNF имело сопоставимое число лиц в группах с РГБ и без РГБ (рис. 3Б).

Группа пациентов с синкопальными состояниями в анамнезе характеризовалась большей долей лиц, имевших нормальное содержание мозгового нейротрофического фактора в плазме крови, и, напротив, в этой группе оказалось меньше пациентов с повышенной плазменной концентрацией BDNF (рис. 4).

Среди обследованных с астеническим синдромом выявлено меньшее число пациентов с нормальным уровнем BDNF и большее – с пониженным уровнем показателя. Повышенное содержание BDNF имело сопоставимое число пациентов сравниваемых групп (рис. 4).

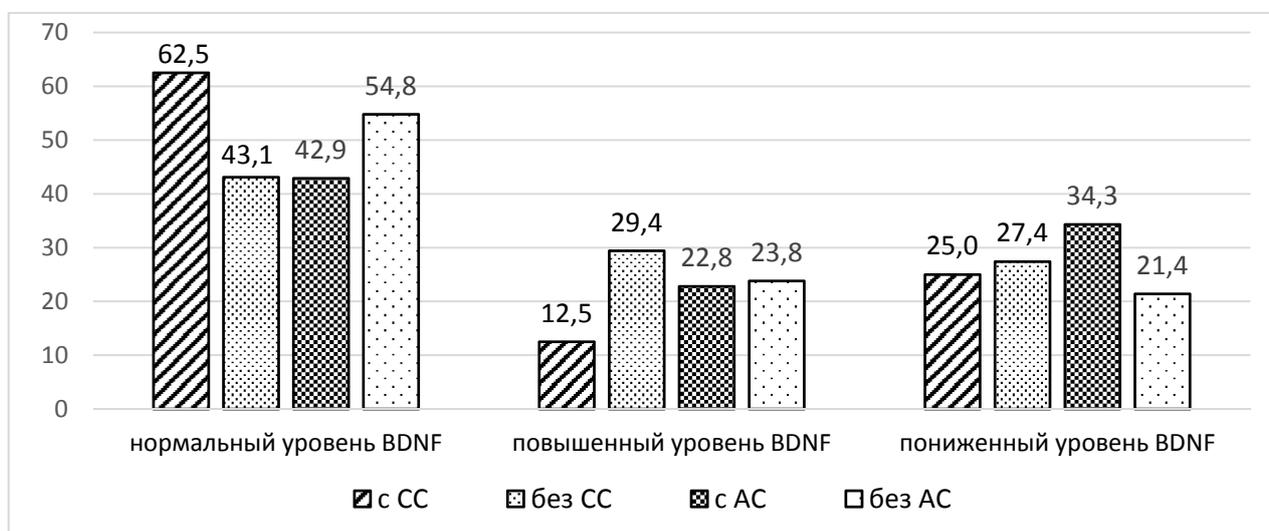


Рис. 4. Распределение пациентов с CC и без CC, с AC и без AC по уровню BDNF (%)

В результате проведенного исследования установлено, что от 19 до 46% обследованных детей имели нарушения различных характеристик психоэмоционального статуса: у 45,6% подростков выявлен повышенный уровень дистресса; у 46,9% – повышенный уровень соматизации; у 31,6% – повышенный уровень депрессии; у 19% – повышенный уровень тревоги. Для 45,6% детей были характерны клинические проявления астенического состояния.

При анализе структуры нарушений оцениваемых характеристик психоэмоционального статуса обследованных подростков установлено, что у 54,4% обследованных отмечался низкий уровень дистресса, у 24,05% – умеренно повышенный и у 21,5% – значительно повышенный уровень дистресса; у 10,13% отмечался умеренно повышенный и у 21,52% – значительно повышенный уровень депрессии; у 7,59% диагностирован умеренно повышенный и у 11,39% – значительно повышенный уровень тревоги.

У половины всех обследованных подростков (53,2%) проявлений соматизации не отмечалось, у 34,2% степень выраженности соматизации достигала умеренно повышенного уровня и у 12,7% – значительно повышенного уровня. Для 45,6% были характерны клинические проявления астенического состояния, при этом у 32,9% астения была слабой степени выраженности и у 12,7% – умеренно выраженной.

Мы проанализировали количественные показатели BDNF в группах обследованных с наличием и отсутствием нарушений психоэмоционального статуса. Подростки с нарушением психоэмоционального статуса отличались более низким содержанием мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме, выявлена тенденция к снижению концентрации BDNF по мере нарастания степени выраженности дистресса, депрессии, тревоги, соматизации и астении. Количество детей с нормальным содержанием НТФ уменьшалось по мере нарастания выраженности депрессии.

Нормальное содержание BDNF в 44,3% случаев сочеталось с низким уровнем тревоги, в 2,5% случаев регистрировалось у подростков с умеренно повышенным и в 5,1% - со значительно повышенным уровнем тревоги. Что также подтверждало общую тенденцию. Нормальное содержание BDNF регистрировалось у 27,9% подростков без астенических проявлений, у 21,5% – со слабо выраженной астенией и у 2,5% – с умеренно выраженной астенией.

### **Заключение**

Таким образом, проведенные нами исследования позволили выявить общую тенденцию в распределении обследованных подростков с дисплазией соединительной ткани,

дорсопатией и различными психосоматическими синдромами по уровню мозгового нейротрофического фактора в плазме крови. Наличие у пациентов соединительнотканной дисплазии, дорсопатии, синдрома вегетативной дисфункции и астенического синдрома ассоциировалось с меньшим числом лиц, имевших нормальную плазменную концентрацию BDNF и большей долей лиц с низким содержанием данного показателя. Группы с артериальной гипертензией и рецидивирующей головной болью отличались меньшим числом пациентов с нормальным уровнем BDNF и большей долей лиц с повышенным содержанием показателя.

Структура нарушений психоэмоционального статуса у обследованных нами подростков 12-17 лет представлена повышенным уровнем дистресса, повышенным уровнем соматизации, повышенным уровнем депрессии, повышенным уровнем тревоги. Для 45,6% детей характерны клинические проявления астении. Подростки с нарушением психоэмоционального статуса отличаются более низким содержанием НТФ в плазме, выявлена тенденция к снижению концентрации BDNF по мере нарастания степени выраженности дистресса, депрессии, тревоги, соматизации и астении.

Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований с целью уточнения роли и степени участия BDNF в патогенетических механизмах данного спектра психосоматических расстройств у подросткового детского населения.

### Список литературы

1. Эврт Л.С., Гришкевич Н.Ю., Бахшиева С.А., Зайцева О.И., Потупчик Т.В., Паничева Е.С. Характеристика этнических и возрастно-половых особенностей психосоматических расстройств у школьников Сибири // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016. № 3. С. 61-66.
2. Эврт Л.С., Реушева С.В., Паничева Е.С., Зайцева О.И., Гришкевич Н.Ю., Бахшиева С.А., Боброва Е.И. Эмоционально-поведенческие расстройства у школьников южных регионов Сибири с синкопальными состояниями // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 9-2. С. 140-144.
3. Эврт Л.С., Покидышева Л.И., Егоров А.А., Зайцева О.И., Игнатова И.А., Реушева С.В., Паничева Е.С., Ахмельдинова Ю.Р. Оценка психоэмоционального статуса, латерального фенотипа и высших мозговых функций у детей и подростков: программа для ЭВМ [Электронный ресурс]; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера». Красноярск, 2016. № гос. рег. программы для ЭВМ № 2016614566.

4. Эверт Л.С., Терещенко С.Ю., Реушева С.В., Гришкевич Н.Ю., Бахшиева С.А., Зайцева О.И., Паничева Е.С., Ахмельдинова Ю.Р. Способ оценки нарушений психосоматического статуса у детей и подростков. // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24897> (дата обращения: 07.07.2018).
5. Graciano Leal, Pedro M. Afonso, Ivan L. Salazar, Carlos B. Duarte. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Research*. 201., vol. 1621. P. 82-101. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.019 Actions.
6. Camila Simonetti Pase, Karine Roversi, Katiane Roversi, Luciana Taschetto Vey, Verônica Tironi Dias, Juliana Cristiana Veit, Luana Haselein Maurer, Thiago Duarte, Tatiana Emanuelli, Marta Duarte, Marilise Escobar Bürger. Maternal trans fat intake during pregnancy or lactation impairs memory and alters BDNF and TrkB levels in the hippocampus of adult offspring exposed to chronic mild stress. *Physiology & Behavior*. 2017. vol. 169. P. 114-123. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.11.009 Actions.
7. M. Manchia, D. Primavera, L. Deriu, M. Tusconi, R. Collu, M. Scherma, P. Fadda, W. Fratta, B. Carpiniello. The longitudinal trajectory of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in psychotic patients: a prospective observational study. *European Neuropsychopharmacology*. 2017. vol. 27. P. 913.
8. Maria Claudia Latigg, Victor Andres Villamizar, Alejandra Gaviria, José David Angel, Catalina Cañizares, Eugenio Ferro, Alvaro Arenas, Yvonne Gomez. BDNF Methylation and Stress Response in a Clinical Population with Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*. 2017. vol. 81. issue 10. P. 96.
9. Lindsey C. Vedder, Lisa M. Savage. BDNF regains function in hippocampal long-term potentiation deficits caused by diencephalic damage. *Learning & Memory*. 2017. vol. 24. issue 2. P. 81-85. DOI: 10.1101/lm.043927.116 Actions.
10. Elane N. Magno. Proliferative hippocampal activity in a group of patients with Rasmussen's encephalitis: Neuronal, glial, and BDNF tissue expression correlations. *Epilepsy & Behavior*. 2018. vol. 82. P. 29-37. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.02.022 Actions.
11. Tomoyuki Kawada. Plasma BDNF levels and anxiety in women with recovery from anorexia nervosa. *Physiology & Behavior*. 2017. vol. 177. P. 263. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.05.016 Actions.
12. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704 с.