

Т.И. Вазагаева*, Р.В. Ахапкин, Ю.А. Александровский

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского,
Москва, Российская Федерация

Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии

В соответствии с нейротрофической гипотезой депрессии, предложенной два десятилетия назад, важнейшую роль в патогенезе депрессивных расстройств играют нарушения механизмов поддержания нейрональной пластичности, регулируемых мозговым нейротрофическим фактором (BDNF). Хотя снижение активности BDNF при депрессии к настоящему времени широко документировано, остается неясным, является ли оно фактором, способствующим ее возникновению, либо следствием хронического течения заболевания. В доклинических исследованиях было выявлено, что экзогенное, как центральное, так и периферическое, введение BDNF вызывает антидепрессивноподобные эффекты, предотвращает депрессогенное действие хронического стресса и повышает выживаемость клеток в гиппокампе и префронтальной коре, однако механизмы реализации данных эффектов полностью не изучены. Результаты молекулярно-генетических исследований подтвердили необходимость присутствия эндогенного BDNF для возникновения эффектов антидепрессантов, при этом роль генетических полиморфизмов в предикции результативности антидепрессивной фармакотерапии у больных депрессией остается неопределенной. Молекулярные механизмы действия моноаминергических антидепрессантов по крайней мере частично связаны с их влиянием на экспрессию BDNF и его рецептора TrkB, однако, по-видимому, степень данного влияния варьирует как в отношении разных групп препаратов, так и для представителей одного класса. Периферические уровни BDNF повышаются при применении антидепрессантов, причем это повышение отчетливо наблюдается только во время терапии острой фазы депрессии, но не в период поддерживающей терапии. Сывороточный уровень BDNF является потенциально полезным биомаркером диагностики депрессии и предикции терапевтического ответа при лечении антидепрессантами.

Ключевые слова: BDNF, рецептор TrkB, депрессия, антидепрессанты.

(Для цитирования: Вазагаева Т.И., Ахапкин Р.В., Александровский Ю.А. Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии. *Вестник РАМН*. 2019;74(1):20–28. doi: 10.15690/vramn1107)

Введение

Депрессивные расстройства являются наиболее распространенными психическими нарушениями во всем мире. Исследование глобального бремени болезней, травматизма и факторов риска, выполненное в 2010 г., показало, что более 300 млн человек (4,4% населения Земли) страдают большой депрессией [1]. Несмотря на то, что в большинстве случаев даже при отсутствии лечения депрессивная симптоматика со временем редуцируется,

у многих больных в течение длительного времени сохраняются остаточные симптомы и ухудшение социального функционирования, что способствует увеличению частоты рецидивов депрессии, повышению риска суицида и возникновения сопутствующих психических и соматических заболеваний. Столь высокая распространенность депрессивных расстройств и сопутствующих им нарушений, приводящая к значительным социально-экономическим затратам, обуславливает необходимость доступных и эффективных методов лечения. Между тем, по данным

T.I. Vazagaeva*, R.V. Akhapiin, Y.A. Alexandrovsky

V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation

The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Mediating the Action of Antidepressants in the Treatment of Depression

According to the neurotrophic hypothesis of depression proposed two decades ago, the most important role in the pathogenesis of depressive disorders is played by abnormalities in the maintenance of neuronal plasticity regulated by brain neurotrophic factor (BDNF). Although the decline in BDNF activity in depression is now widely documented, it remains unclear whether it is a factor contributing to the onset of depression, or a consequence of the chronic course of the disease. In preclinical studies, it was found that exogenous BDNF infusions causes antidepressant-like effects, prevents the depressogenic effects of chronic stress and increases cell survival in the hippocampus and the prefrontal cortex, but the mechanisms mediating these effects have not been fully studied. The results of molecular genetic studies confirmed that BDNF is essential in mediating the therapeutic effect of antidepressants, while the role of genetic polymorphisms in predicting antidepressant efficacy in depression remains uncertain. The mechanisms of action of monoaminergic antidepressants are related to their effect on the expression of BDNF and its TrkB receptor, however, apparently, the effect size varies for different drugs. Peripheral BDNF levels increase during treatment with antidepressants, and this increase is clearly observed only during the acute phase treatment of depression, but not during the period of maintenance therapy. The serum level of BDNF is a potentially useful marker for diagnosing depression and prediction of a therapeutic response.

Key words: brain-derived neurotrophic factor, receptor TrkB, depression, antidepressants.

(For citation: Vazagaeva TI, Akhapiin RV., Alexandrovsky YA. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Mediating the Action of Antidepressants in the Treatment of Depression. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(1):20–28. doi: 10.15690/vramn1107)

разных авторов, примерно у половины пациентов при курсовой монотерапии конвенциональными антидепрессантами терапевтический ответ либо отсутствует, либо является частичным, к тому же клинический ответ возникает только через несколько недель или месяцев от начала лечения, а для его поддержания требуется длительный прием препаратов [2, 3].

На протяжении последних 50 лет основным методом лечения депрессии у взрослых, а также у детей и подростков является фармакотерапия антидепрессантами, эффекты которых связаны с устранением дефицита или дисбаланса моноаминовых нейротрансмиттеров. Открытие данного механизма действия прототипических антидепрессантов (трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы), вызывающих быстрее увеличение синаптических концентраций моноаминов, наряду с наблюдением, согласно которому истощение моноаминов антигипертензивным препаратом резерпином вызывает депрессию у людей, ранее не страдавших этим заболеванием, способствовало появлению моноаминовой гипотезы патогенеза депрессии. Многочисленные нейробиохимические, нейровизуализационные и постмортальные исследования подтвердили нарушения метаболизма моноаминов у пациентов с депрессией, представляющие собой основную мишень для большинства антидепрессантов [4, 5].

Первоначальная моноаминергическая гипотеза постепенно пересматривалась в связи с накоплением данных об изменениях плотности и чувствительности моноаминовых рецепторов во время терапии, обуславливающих отсроченное наступление терапевтического действия антидепрессантов. В частности, в большом числе исследований было показано, что долгосрочное лечение антидепрессантами приводит к снижению плотности и десенситизации пре- и постсинаптических рецепторов норадреналина (NA) и серотонина (5-НТ) [6, 7]. В основе изменений активности рецепторов под влиянием антидепрессантов лежит устойчивая активация внутриклеточных сигнальных трансдукционных каскадов, обеспечивающих процессы нейрональной пролиферации и пластичности в некоторых областях мозга, например в гиппокампе, миндалине, префронтальной коре [2, 8]. Исследования, проводимые в данном направлении на протяжении последних двух десятилетий, привели к слиянию классической моноаминергической гипотезы депрессии с более новой нейротрофической гипотезой, сформулированной впервые в конце 90-х годов и позже названной «гипотезой нейропластичности», в соответствии с которой важнейшую роль в патогенезе депрессии играют нарушения механизмов поддержания нейрональной пластичности [9–11].

Термин «нейропластичность» в целом определяется как способность нервной системы реагировать на внутренние или внешние раздражители путем реорганизации ее структуры, функций и связей [12]. К механизмам нейропластичности относятся нейрогенез, т.е. образование новых нейронов в пролиферативных областях, идентифицированных главным образом в субвентрикулярной и субгранулярной зоне зубчатой извилины (dentate gyrus, DG) гиппокампа, и модификация морфологии зрелых нейронов, включающая изменения аксональной и дендритной ветвистости, увеличение плотности шипиков и синаптогенез. В функциональном отношении основным механизмом нейропластичности является долговременная потенциация — длительное усиление постсинаптических потенциалов возбуждения в нейронах DG,

вызванное повторяющейся стимуляцией [10–12]. На молекулярно-клеточном уровне механизмы нейропластичности обеспечиваются нейротрофическими факторами.

Мозговой нейротрофический фактор

Функции BDNF

Мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), наиболее изученный член семейства нейротрофинов (neurotrophin, NT), выполняет такие важнейшие функции в центральной нервной системе, как выживание нейронов, образование и дифференцировка новых нейронов и синапсов в развивающемся и взрослом мозге. BDNF был выделен из мозга свиней и идентифицирован как фактор выживания нейронов в 1982 г. [13], примерно через 30 лет после открытия фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) [14]. В последующие три десятилетия в мозге млекопитающих были обнаружены нейротрофины 3 (NT3) и 4 (NT4), также участвующие в процессах выживания нейронов, роста нейритов и синаптической пластичности [15]. Установлено, что все нейротрофины имеют аффинность к рецептору p75NTR и специфическим рецепторам тропомиозинсвязанной киназы (Trk), из которых подтип TrkA является рецептором для NGF, TrkB — для BDNF и NT4, а TrkC — для NT3. Все нейротрофины синтезируются путем расщепления белков-прекурсоров, называемых пронеуротрофинами [16]. Зрелые нейротрофины связываются с Trk-рецепторами с высоким сродством, тогда как пронеуротрофины преимущественно связываются с p75NTR [16].

Ген *BDNF* находится на реверсивной цепи хромосомы 11p13 и имеет около 30 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP). BDNF синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме нейрональных и глиальных клеток из пептида-предшественника proBDNF, который преобразуется в сигнальный пептид proBDNF, транспортируемый в терминали [17]. В свою очередь proBDNF (~32 кДа) расщепляется до зрелого BDNF (~13 кДа) и BDNF-пропептида (~17 кДа) — N-концевой фрагмент proBDNF [16], однако точная локализация этого преобразования (внутри клетки или после секреции внеклеточно) остается неясной [18]. Наряду со зрелой формой BDNF в процессах синаптической пластичности в пре- и постнатальном периоде развития также непосредственно участвуют proBDNF, proBDNF и пропептид BDNF [19]. Секреция BDNF является потенциалзависимой и происходит как в пресинаптических, так и постсинаптических терминалях в зависимости от интенсивности стимуляции [20].

Функции BDNF осуществляются главным образом посредством сигнальных путей, активируемых рецепторами TrkB. Связывание димера BDNF с TrkB индуцирует димеризацию рецептора и аутофосфорилирование остатков тирозина, создавая дополнительные сайты для связывания с белками, содержащими домены PH (pleckstrin homology domain) и SH2 (Src homology 2), такими как адаптерные белки Shc (Src homology 2-containing protein), GRB-2 (growth factor receptor-bound protein 2), FRS2 (fibroblast growth factor receptor substrate 2) и фермент фосфолипаза C γ . Данные взаимодействия инициируют активацию различных перекрывающихся сигнальных каскадов [21, 22]. TrkB-рецепторы также могут активироваться лиганднезависимым образом: в частности, сообщалось, что лиганды рецепторов, сопряженных с G-белком, такие

как аденозин и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза посредством активации членов семейства Src, вызывают трансактивацию Trk-рецепторов [21].

Основными тремя внутриклеточными сигнальными каскадами, активируемыми рецепторами TrkB, являются путь митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), путь фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) и путь фосфолипазы C γ (phospholipase C γ , PLC γ) [21, 22]. В каскаде MAPK задействовано семейство малых белков Ras (так называемых малых ГТФаз), которые посредством фосфорилирования центрального фермента данного пути ERK (extracellular signal-regulated kinase) активируют факторы транскрипции, в частности белок CREB, обеспечивающие построение основных генов клеточного выживания, роста и пролиферации нейронов и предотвращающие апоптоз. В активации сигнального пути PI3K участвуют протеинкиназы B и мишень рапамицина млекопитающих mTOR (mammalian target of rapamycin); функции данного пути связаны с BDNF-опосредованной активацией синтеза белка, способствующей росту, пролиферации клеток и повышению синаптической пластичности. В сигнальном пути фосфолипазы C γ активированная форма данного фермента гидролизует фосфатидилинозитолдифосфат с образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Инозитолтрифосфат способствует высвобождению Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулума, что приводит к активации Ca²⁺-зависимых ферментов, таких как протеинкиназа C. Передача сигналов по данному пути регулирует экспрессию многих белков, включая факторы транскрипции, активность ионных каналов, рост и пролиферацию клеток, а также играет важную роль в TrkB-опосредованной долговременной потенциации в синапсах гиппокампа [21, 22].

Изменения BDNF при депрессии

Результаты нейробиологических и молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о том, что BDNF и его предшественники вовлечены в патогенез многих психических расстройств, в частности аффективных и стрессовых [23]. Сообщения о негативном влиянии стресса на экспрессию BDNF в мозге появились более двух десятилетий назад [24]. В работах последних лет было показано, что длительное воздействие стресса, приводящее к депрессивноподобному поведению у грызунов, сопровождается снижением экспрессии BDNF в областях DG и аммонова рога CA (cornu Ammonis) гиппокампа и префронтальной коры и ее повышением в области прилежащего ядра [25, 26]. Сообщалось также, что уровень белков-предшественников (preproBDNF и proBDNF) и пропептида BDNF, напротив, увеличивается в неокортикальных и гиппокампальных областях в условиях хронического стресса [27]. Предполагается, что эффекты белков-предшественников во многом противоположны эффектам зрелой молекулы BDNF [27].

Снижение экспрессии генов *BDNF* и *TrkB* наблюдается в различных областях мозга, в частности в гиппокампе, префронтальной коре людей и передней поясной коре, у больных депрессией [28], а также у лиц, совершивших суицид [29]. У пациентов, не получавших терапии, определяются более низкие уровни BDNF в периферической крови по сравнению со здоровыми лицами [30].

В метаанализе М. Polyakova с соавт. [31] по результатам 38 сравнительных исследований, включивших 2447 больных депрессией и 2147 здоровых лиц, было установлено, что уровень BDNF в плазме и сыворотке крови

в группе пациентов во время острой фазы депрессии значительно ниже, чем в группе контроля. Концентрация BDNF у больных в состоянии эутимии не отличалась от таковой у здоровых лиц в сыворотке и была несколько выше в плазме. Авторы отметили также, что в то время как у пациентов в остром состоянии не отмечалось существенных различий между показателями BDNF в плазме и сыворотке ($p=0,91$), у пациентов в состоянии эутимии наблюдалась тенденция к повышению BDNF в плазме по сравнению с сывороткой ($p=0,07$).

Степень снижения периферического уровня BDNF может быть ассоциирована с клиническими особенностями депрессии, однако данные в этом вопросе противоречивы. В работе М. Molendijk с соавт. [30] не было выявлено определенной связи этого показателя с такими клиническими характеристиками состояния, как тяжесть депрессивных симптомов и количество депрессивных эпизодов в анамнезе. При этом уровень BDNF нормализовался в период ремиссии независимо от того, являлась ли она спонтанной или терапевтической [30]. В другом исследовании [32] было показано, что плазменный уровень BDNF значительно ниже при рекуррентном течении заболевания, чем при первичном эпизоде, при котором он почти соответствовал нормальным значениям. Кроме того, плазменный уровень BDNF у пациентов с депрессией с суицидальным поведением был значительно ниже, чем у пациентов с депрессией, не проявляющих суицидального поведения. Интересно, что он также был значительно ниже у пациентов с непсихотическими вариантами большого депрессивного расстройства, чем с психотическими [32].

По мнению В. Bus и соавт. [33], проведенными лонгитюдное двухлетнее натуралистическое исследование, низкий уровень BDNF является следствием хронически текущего депрессивного расстройства, а не фактором, способствующим его манифестации. Авторы не обнаружили корреляции между снижением концентрации BDNF и фазой болезни, а именно: уровень BDNF значительно не снижался при переходе из состояния здоровья или ремиссии в состояние депрессии, и не увеличивался в обратной ситуации, когда депрессивная фаза переходила в ремиссионную. Вместе с тем у больных с рекуррентным и особенно хроническим течением депрессии выявлялся более низкий уровень BDNF по сравнению с больными с дебютным эпизодом или здоровыми лицами. Эти наблюдения соответствуют результатам нейровизуализационных морфометрических исследований, показывающим, что при рекуррентной депрессии наблюдаются более низкие объемы гиппокампа, чем при первичном эпизоде, и степень гипотрофии гиппокампа коррелирует с длительностью течения болезни [34].

Антидепрессивные эффекты экзогенно вводимого белка BDNF

В ряде исследований было показано, что введение BDNF в некоторые отделы мозга у животных с депрессивноподобными состояниями вызывает повышение активности моноаминергических систем и оказывает антидепрессивный эффект, сходный с таковым при системном введении антидепрессантов. J. Siuciak с соавт. вводили этот белок непосредственно в средний мозг крыс, у которых предварительно были смоделированы депрессивноподобные состояния под воздействием неконтролируемого стресса в соответствии с концепцией выученной беспомощности [35]. После инфузии у крыс редуцировались поведенческие нарушения, в частности

нормализовались реакции бегства и активного избегания без увеличения общей локомоторной активности, что, по мнению авторов, свидетельствует о специфичности антидепрессивного действия.

В другой работе со сходным дизайном было выявлено, что однократной двусторонней инфузии низкой дозы BDNF в определенные области гиппокампа (область DG или CA3, но не CA1) было достаточно для формирования антидепрессивного эффекта в течение последующих трех дней [36]. Пиковые концентрации BDNF были зарегистрированы через 2 ч после инфузии и сохранялись до 24 ч; через 72 ч экзогенный BDNF в области инфузии уже не определялся. Поскольку диффузия BDNF с места инфузии была незначительной (~0,5 мм), авторы предположили, что дополнительные инфузии в другие области могут приводить к более выраженному антидепрессивному эффекту. Однако двусторонние инфузии в DG на трех разных уровнях вдоль rostrocaudальной оси не приводили к значительно большему эффекту, чем на одном уровне. После инфузии антидепрессивный эффект сохранялся в течение 10 дней — срока, значительно превышающего временные рамки деградации белка, что, по мнению авторов, указывает на обеспечивающую долгосрочность действия способность BDNF устойчиво инициировать механизмы нейрональной пластичности. Кроме того, в данном исследовании было показано, что при инфузии BDNF в область DG уровни фосфорилированной ERK и транскрипционного фактора c-Fos повышались не только локально, но также в субполях CA3 и CA1, что может быть связано с обширной ветвистостью дендритных полей пирамидальных нейронов в этих областях. Данные результаты подтверждают, что экзогенное введение BDNF вызывает повышение функциональной активности сигнального пути MAPK.

Помимо интрамезенцефального и интрагиппокампального способа введения BDNF, антидепрессивное действие было продемонстрировано при его однократной интравентрикулярной (в область боковых желудочков) инфузии, после которой эффект сохранялся не менее 6 дней [37]. Кроме того, по мнению некоторых авторов, при периферическом введении BDNF наблюдаются эффекты, сходные с таковыми при его центральном введении: в частности, сообщалось о повышении его концентрации в гиппокампе и увеличении уровня фосфорилированных ERK и CREB [38]. По данным Н. Schmidt и R. Duman [38], периферические подкожные инъекции BDNF вызывают антидепрессивно- и анксиолитикоподобные эффекты у грызунов, предотвращают депрессогенное действие хронического стресса и повышают выживаемость клеток в гиппокампе и префронтальной коре. Вместе с тем механизм этих эффектов остается неясным, поскольку BDNF быстро подвергается деградации в периферической крови и слабо проникает через гематоэнцефалический барьер, хотя подтверждения этому были получены в некоторых экспериментальных исследованиях [39].

Генетические исследования роли BDNF в возникновении эффектов антидепрессантов

Необходимость присутствия в мозге эндогенного белка BDNF для возникновения эффектов антидепрессантов была изучена в молекулярно-генетических исследованиях с применением метода нокаута гена. Грызуны с полным нокаутом гена *BDNF* умирают в раннем постнатальном периоде, что исключает возможность их использования в исследованиях поведенческих моделей депрессии и действия антидепрессантов. Гетерозиготные мыши с одним

нокаутным аллелем гена *BDNF* не демонстрируют депрессивноподобных изменений в поведении, из чего следует, что снижение уровня BDNF на 50% не оказывает депрессогенного действия [40]. В то же время при моделировании депрессивноподобных состояний у таких мышей введение имипрамина не вызывало антидепрессивного эффекта в поведенческих тестах, в отличие от мышей с двумя активными аллелями.

В исследовании С. Altar с соавт. [41] изучалось влияние электросудорожной терапии (ЭСТ) и антидепрессантов на концентрацию белка BDNF у гетерозиготных мышей с одним нокаутным аллелем (\pm *BDNF*). При применении ЭСТ отмечалось постепенное и значительное увеличение содержания белка BDNF во всех исследованных областях (в теменной, лобной и энторинальной коре, гиппокампе, неостриатуме и перегородке). В то же время при длительном применении флуоксетина и дезипрамина ни в одной из областей мозга содержание BDNF не увеличивалось, и лишь при введении неселективного ингибитора моноаминоксидазы траниципромина наблюдалось некоторое увеличение BDNF в лобной коре и неостриатуме. По мнению авторов, результаты данной экспериментальной работы можно экстраполировать на модель депрессии, резистентной к лекарственным средствам и поддающейся воздействию ЭСТ.

Для более подробного изучения участия BDNF в опосредовании эффектов антидепрессантов исследователи избирательно подавляли активность гена *BDNF* в различных областях мозга грызунов. В исследовании L. Monteggia и соавт. [42] ген *BDNF* был инактивирован в области переднего мозга, и, хотя данное вмешательство не сопровождалось возникновением депрессивноподобных изменений в поведении мышей, при моделировании таких состояний путем воздействия длительного стресса у животных наблюдался ослабленный ответ на введение антидепрессанта дезипрамина. Другие авторы [43] избирательно удаляли ген *BDNF* при помощи метода вирусно-опосредованного переноса генов в субрегионах гиппокампа DG или CA1 у мышей: как и в предыдущей работе, данное вмешательство само по себе не вызывало изменений в поведении животных. Однако при моделировании у них депрессивноподобных состояний удаление *BDNF* избирательно в области DG, но не в области CA1, негативно влияло на возникновение эффекта трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Эти результаты наглядно демонстрируют необходимость присутствия BDNF в мозге для реализации эффектов традиционных антидепрессантов.

Роль гена *BDNF*, а также генов рецепторов *TRKB* и *p75NTR* в формировании клинического эффекта антидепрессантов у больных депрессией была рассмотрена во многих фармакогенетических исследованиях, в которых изучалась ассоциация различных однонуклеотидных полиморфизмов этих генов с уровнем терапевтического ответа и ремиссий. В 2015 г. R. Colle с соавт. [44] опубликовали обширный обзор литературы по данному вопросу, в котором проанализировали результаты 5 исследований типа полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) и 30 исследований ассоциаций. Авторы сообщили, что лишь для одного SNP гена *BDNF* (rs6265) положительные результаты были получены и воспроизведены более чем в одном исследовании. В отношении других SNP (*BDNF*: rs7103411, rs7124442, rs908867, rs2049046, rs61888800, rs10501087, rs1491850; *TRKB*: rs10868223, rs11140778, rs1565445, rs1659412; *P75NTR*:

23

rs2072446) положительные ассоциации с эффективностью фармакотерапии антидепрессантами наблюдались лишь в единичных исследованиях и не подтверждались в других.

SNP rs6265, обозначаемый также как Val66Met, является наиболее изученным полиморфизмом гена *BDNF*. Предположительно, данный полиморфизм ассоциирован с уровнем экспрессии *BDNF* и влияет на формирование фенотипов памяти и интеллекта у людей, а также на риск возникновения многих нейropsychиатрических расстройств, включая депрессию [45]. В доклинических исследованиях было выявлено, что у трансгенных мышей с генотипом *BDNF* Met/Met снижена восприимчивость к длительному введению флуоксетина [45]. В последующих экспериментах было показано, что снижение эффекта СИОЗС у мышей с данным генотипом связано с нарушением механизмов синаптической пластичности, вызванным подавлением долговременной потенциации и снижением выживаемости новорожденных нейронов в гиппокампе, а также дефицитом синаптической передачи в префронтальной коре [46, 47].

Хотя, как отмечалось выше, в нескольких исследованиях была показана положительная ассоциация между полиморфизмом Val66Met и эффективностью антидепрессантов у больных депрессией, особенности данной ассоциации остаются неясными. R. Colle с соавт. [44] отметили, что частота аллеля Met значительно различается в европейской (16–28%) и азиатской (35–54%) популяции, и его функциональность также может различаться в этих популяциях. В нескольких метаанализах [48, 49] также сообщалось, что у азиатских пациентов аллель Met ассоциируется с более высокой эффективностью антидепрессантов, чем аллель Val, тогда как у европеоидных пациентов с разными аллелями различий в показателях ответа и ремиссии не наблюдалось. Лишь в небольшом числе исследований была изучена ассоциация полиморфизма Val66Met с эффективностью отдельных антидепрессантов. J. Licinio с соавт. [50] не обнаружили такой ассоциации в отношении флуоксетина ($n=97$) и дезипрамина ($n=103$). G. Xu с соавт. [51] выявили более высокую эффективность СИОЗС среди носителей аллеля Met по сравнению с Val ($n=104$), чего не отмечалось при использовании венлафаксина ($n=55$). В исследовании R. Colle с соавт. [52] были получены противоположные результаты: при применении СИОЗС у пациентов с генотипом Val/Val наблюдалась более высокая частота респонса, чем у пациентов-носителей аллеля Met. Однако при применении СИОЗН и трициклических антидепрессантов у пациентов с генотипом Val/Val частота ремиссий была ниже, чем у гетерозиготных пациентов. В дальнейших фармакогенетических исследованиях может быть изучена роль SNP Val66Met в предикции результативности антидепрессивной фармакотерапии у больных с разной этнической принадлежностью.

Влияние антидепрессантов на активность эндогенного *BDNF*

Результаты многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о наличии реципрокных связей между *BDNF* и моноаминергическими системами, прежде всего серотониновой [53, 54]. *BDNF* увеличивает экспрессию генов 5-HT-системы, защищает серотониновые нейроны от повреждения, вызванного нейротоксинами, стимулирует рост аксонов, повышает функциональную активность серотониновых рецепторов разных типов в гиппокампе и некоторых других областях мозга.

В свою очередь, серотонинергическая система также оказывает регулирующее влияние на экспрессию генов *BDNF* и TrkB-рецепторов и, соответственно, на процессы нейрогенеза и синаптической пластичности. Взаимосвязи между *BDNF* и серотонином являются одной из мишеней действия конвенциональных антидепрессантов и объясняют отсроченное наступление их клинического эффекта. Известно, что антидепрессанты оказывают почти немедленное (уже после однократного введения) повышение серотониновой нейротрансмиссии, однако антидепрессивное действие возникает обычно через несколько недель при условии их регулярного применения. Данный парадокс объясняется тем, что только длительное увеличение серотониновой нейротрансмиссии может вызвать повышение экспрессии *BDNF* и, следовательно, активацию механизмов нейропластичности [54].

Молекулярные механизмы действия моноаминергических антидепрессантов в настоящее время по крайней мере частично связываются с влиянием на экспрессию *BDNF* и его рецептора TrkB. В одном из первых доклинических исследований, изучавших роль *BDNF* в возникновении терапевтических эффектов антидепрессантов, а также ЭСТ, было выявлено, что при длительном применении этих методов у крыс в области гиппокампа повышается экспрессия мРНК *BDNF*, его рецептора TrkB и белка CREB [55]. Значительное увеличение экспрессии мРНК *BDNF* и TrkB происходило к 21-му дню введения транилципромина, сертралина и дезипрамина; при введении миансерина повышалась только экспрессия мРНК *BDNF*. Данные эффекты не наблюдались при однократной инфузии антидепрессантов, а также при кратком или долговременном применении психотропных веществ некоторых других классов (в частности морфина, кокаина и галоперидола). Кроме того, длительное применение антидепрессантов полностью устраняло снижение уровня экспрессии мРНК *BDNF* в гиппокампе, вызванное у животных стрессом.

Результаты дальнейших исследований подтвердили, что только длительное, а не краткосрочное введение антидепрессантов различных классов оказывает влияние на экспрессию мРНК *BDNF* и TrkB в гиппокампе и коре головного мозга [54, 56]. Аналогичное увеличение мРНК *BDNF* и фосфорилирования TrkB наблюдалось после однократного введения экспериментального антидепрессанта быстрого действия кетамина [57]. В постмортальных исследованиях также было обнаружено увеличение экспрессии мРНК *BDNF* в мозге пациентов с депрессией, получавших антидепрессанты на момент смерти, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [54].

Важным аспектом механизмов действия антидепрессантов является быстрое индуцирование ими фосфорилирования и активации рецепторов TrkB в коре и гиппокампе [40, 58, 59]. Эта лиганд (*BDNF*)-независимая активация TrkB вызывает синтез *BDNF* в мозге посредством фосфорилирования CREB [60], что в свою очередь приводит к *BDNF*-зависимому фосфорилированию TrkB после длительного введения антидепрессанта [58]. Необходимость активации TrkB для возникновения действия антидепрессантов была продемонстрирована в некоторых работах, показавших, что инъекции антагонистов TrkB-рецепторов полностью блокируют эффекты антидепрессантов при их длительном введении грызунам с депрессивноподобными состояниями [40].

Механизмы лиганд (*BDNF*)-независимой активации TrkB антидепрессантами полностью не изучены. T. Rantamaki с соавт. [60] было показано, что быстрая

активация TrkB антидепрессантами различных классов *in vivo* не требует участия не только BDNF, но также и моноаминов 5-HT и NE или их транспортеров, т.е. она может являться BDNF- и моноаминнезависимой. Накопленные данные свидетельствуют о том, что антидепрессанты могут опосредованно влиять на TrkB-BDNF-сигнализацию через некоторые дополнительные мишени, такие как рецепторы нейротрансмиттеров, Sigma-1-рецепторы, аденозиновые рецепторы и др. [10].

Влияние антидепрессантов на уровень периферического BDNF

Как отмечалось выше, снижение периферического уровня BDNF при депрессии широко документировано. Наряду с этим рассматривались вопросы о том, влияет ли лечение различными антидепрессантами на периферический уровень BDNF, и в какой степени данный показатель коррелирует с терапевтической динамикой. В большинстве публикаций по данной теме сообщалось, что снижение уровня BDNF в сыворотке крови, наблюдаемое при депрессии, устраняется фармакотерапией антидепрессантами разных классов (главным образом СИОЗС, СИОЗС и норадреналина, трициклических антидепрессантов) или электросудорожной терапией [31, 61, 62]. Вместе с тем в отдельных исследованиях при применении некоторых антидепрессантов были получены противоречивые или отрицательные результаты. Так, в одной работе [63] было выявлено повышение уровня BDNF при применении сертралина и венлафаксина, но не эсциталопрама, а в другой [64] — при применении флуоксетина, но не венлафаксина. Авторы более крупного исследования [30] сообщили, что уровень BDNF в сыворотке крови при применении антидепрессантов возрастает только во время терапии острой фазы депрессии, но не в период поддерживающей терапии после становления ремиссии. Увеличение BDNF было значительным только при использовании СИОЗС и зверобоя, слабовыраженным — при использовании СИОЗС и норадреналина, а также трициклических антидепрессантов, и практически не регистрировалось при применении миртазапина. По мнению авторов, эти результаты отражают способность антидепрессантов разных классов повышать внесинаптическую концентрацию серотонина, стимулирующего экспрессию BDNF.

В метаанализе, проведенном в 2017 г. С. Zhou с соавт. [65], были задействованы результаты 20 исследований, в которых проводилось сравнение средних уровней BDNF до и после 4–12-недельного курса лечения антидепрессантами разных классов. Увеличение сывороточного (но не плазменного) уровня BDNF было отмечено не только при применении СИОЗС, но и СИОЗС и норадреналина, причем при терапии сертралином оно оказалось более выраженным, чем при терапии венлафаксином, пароксетином и эсциталопрамом. Авторы отметили, что в рамках данной работы было затруднительно достоверно оценить влияние других препаратов (флуоксетина, дулоксетина, миртазапина, амитриптилина и милнаципра) на уровень BDNF, так как каждый из них был использован только в одном исследовании. Ограничениями данного метаанализа явились также широкий диапазон применявшихся доз препаратов и недостаточная продолжительность некоторых исследований, поскольку наиболее значительное влияние антидепрессантов на концентрацию BDNF регистрировалось после 8-й недели лечения.

Некоторые исследователи изучали связь между исходными и регистрируемыми во время терапии показателями

BDNF и результатами лечения депрессии. А. Piccinni с соавт. [66] обнаружили значительное снижение уровня BDNF в плазме крови у больных депрессией, резистентной к фармакотерапии антидепрессантами. После проведения этим пациентам ЭСТ уровень BDNF возрастал пропорционально редукции общего балла по шкале депрессии Гамильтона. Выяснилось также, что у пациентов, достигших ремиссии после ЭСТ, исходный уровень BDNF был выше, чем у пациентов-нон-респондеров. Таким образом, концентрация BDNF в плазме крови является потенциально полезным прогностическим маркером терапевтического ответа и ремиссии при применении ЭСТ у пациентов с депрессией, резистентной к терапии антидепрессантами.

Вопрос соотношения динамики периферических показателей BDNF и эффективности лечения антидепрессантами был рассмотрен в метаанализе М. Polyakova и соавт. [31], в котором изучались результаты 21 исследования продолжительностью от 2 до 8 нед (в среднем 6 нед) с 553 включенными пациентами. Уровни BDNF в сыворотке и в плазме оставались неизменными у больных, невосприимчивых к действию антидепрессантов, и значительно повышались у больных, достигших терапевтического ответа или ремиссии. Важно отметить, что для плазменного уровня BDNF степень достоверности выявленной связи была ниже, чем для сывороточного. Кроме того, в нескольких оригинальных исследованиях с небольшими выборками [67, 68] было продемонстрировано, что ранее (на 7–14-й день терапии антидепрессантами) увеличение уровня BDNF в сыворотке и плазме коррелирует как с ранним клиническим улучшением, так и с последующим терапевтическим респонсом.

Таким образом, уровень BDNF в сыворотке может рассматриваться в качестве нейробиологического предиктора эффективности фармакотерапии депрессии: необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на определение оптимальных временных точек для измерений концентрации BDNF.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что, несмотря на широкий и давний интерес ученых к изучению роли BDNF в патогенезе депрессии и механизмах возникновения терапевтического действия антидепрессантов, все еще существует большое количество нерешенных проблем, требующих дальнейшего исследования. В частности, неясно, является ли снижение экспрессии BDNF этиологическим фактором, приводящим к появлению депрессии, или же оно возникает вторично вследствие других нейробиологических нарушений, наблюдаемых при этом расстройстве. Не менее дискуссионным остается и вопрос о том, влияет ли снижение активности BDNF у пациентов с депрессией на эффективность проводимой антидепрессивной психофармакотерапии.

Хотя периферические показатели BDNF, возможно, являются ценными маркерами диагностики депрессии и предикции терапевтического ответа, они лишь в некоторой степени отражают его центральную активность, поскольку многие периферические ткани продуцируют этот нейротрофин. Например, основным источником BDNF в плазме и сыворотке крови являются тромбоциты. Ранее увеличение сывороточного уровня BDNF при применении антидепрессантов может быть связано со стимуляцией ими высвобождения BDNF из тром-

боцитов, степень которой варьирует в зависимости от антидепрессанта. Кроме того, раннее повышение уровня BDNF отражает, по-видимому, лишь быстрые посттранскрипционные механизмы, в то время как увеличение экспрессии мРНК BDNF происходит позднее и также зависит от используемого антидепрессанта. Таким образом, эффекты антидепрессантов на активность BDNF, являющиеся дифференцированными, то есть результаты, полученные при использовании одного препарата, нельзя экстраполировать на другой препарат, даже относящийся к тому же фармакологическому классу.

Существуют также некоторые внешние факторы, которые могут влиять на уровень BDNF. Концентрации BDNF в сыворотке систематически меняются в течение года: значительно уменьшаются в течение осенне-зимнего периода (с января по май) и увеличиваются в весенне-летний период. На уровень BDNF могут повлиять и такие факторы, как особенности питания, курение и употребление алкоголя, масса тела, физическая и сексуальная активность, фаза менструального цикла у женщин фер-

тильного возраста, сопутствующие заболевания, условия забора и хранения крови и др. Все эти факторы, которым до сих пор в большинстве работ не уделялось должного внимания, необходимо учитывать в дальнейшем при планировании и проведении исследований.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена и опубликована за счет личных средств авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 2013;10(11):e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547.
- Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(5):343–351. doi: 10.1038/35072566.
- Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2015;23(1):1–21. doi: 10.1037/a0038550.
- Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, et al. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(11):1209–1216. doi: 10.1001/archpsyc.63.11.1209.
- Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(8):787–793. doi: 10.1001/archpsyc.57.8.787.
- Savitz JB, Drevets WC. Neuroreceptor imaging in depression. *Neurobiol Dis.* 2013;52:49–65. doi: 10.1016/j.nbd.2012.06.001.
- Garcia-Garcia AL, Newman-Tancredi A, Leonardo ED. 5-HT(1A) [corrected] receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;231(4):623–636. doi: 10.1007/s00213-013-3389-x.
- Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000;48(8):732–739. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00935-5.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(7):597–606. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830190015002.
- Levy MJ, Bouille F, Steinbusch HW, et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(8):2195–2220. doi: 10.1007/s00213-018-4950-4.
- Castrén E, Hen R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):259–267. doi: 10.1016/j.tins.2012.12.010.
- Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain.* 2011;134(Pt 6):1591–1609. doi: 10.1093/brain/awr039.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982;1(5):549–553. doi: 10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x.
- Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcoma 37 and 180. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1954;40(10):1014–1018. doi: 10.1073/pnas.40.10.1014.
- Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(1):7–23. doi: 10.1038/nrn3379.
- Hashimoto K. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in the brain by serotonin. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266(3):195–197. doi: 10.1007/s00406-016-0682-9.
- Lessmann V, Brigadski T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. *Neurosci Res.* 2009;65(1):11–22. doi: 10.1016/j.neures.2009.06.004.
- Leal G, Afonso PM, Salazar IL, Duarte CB. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Res.* 2015;1621:82–101. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.019.
- Yang B, Yang C, Ren Q, et al. Regional differences in the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) pro-peptide, proBDNF and preproBDNF in the brain confer stress resilience. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266(8):765–769. doi: 10.1007/s00406-016-0693-6.
- Matsuda N, Lu H, Fukata Y, et al. Differential activity-dependent secretion of brain-derived neurotrophic factor from axon and dendrite. *J Neurosci.* 2009;29(45):14185–14198. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1863-09.2009.
- Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(12):850–860. doi: 10.1038/nrn2738.
- Gupta VK, You Y, Gupta VB, et al. TrkB receptor signalling: implications in neurodegenerative, psychiatric and proliferative disorders. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):10122–10142. doi: 10.3390/ijms140510122.
- Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012;64(2):238–258. doi: 10.1124/pr.111.005108.
- Nibuya M, Takahashi M, Russell DS, Duman RS. Repeated stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 1999;267(2):81–84. doi: 10.1016/S0304-3940(99)00335-3.
- Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, et al. Regional differences in brain-derived neurotrophic factor levels and dendritic spine density confer resilience to inescapable stress. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(7):pyu121. doi: 10.1093/ijnp/pyu121.
- Qiao H, An SC, Xu C, Ma XM. Role of proBDNF and BDNF in dendritic spine plasticity and depressive-like behaviors induced by

- an animal model of depression. *Brain Res.* 2017;1663:29–37. doi: 10.1016/j.brainres.2017.02.020.
27. Yang B, Yang C, Ren Q, et al. Regional differences in the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) pro-peptide, proBDNF and preproBDNF in the brain confer stress resilience. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266(8):765–769. doi: 10.1007/s00406-016-0693-6.
 28. Tripp A, Oh H, Guilloux JP, et al. Brain-derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2012;169(11):1194–1202. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12020248.
 29. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. *Ann Med.* 2010;42(2):87–96. doi: 10.3109/07853890903485730.
 30. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry.* 2010;16(11):1088–1095. doi: 10.1038/mp.2010.98.
 31. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015;174:432–440. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044.
 32. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord.* 2007;101(1–3):239–244. doi: 10.1016/j.jad.2006.11.005.
 33. Bus BA, Molendijk ML, Tendolkar I, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Mol Psychiatry.* 2015;20(5):602–608. doi: 10.1038/mp.2014.83.
 34. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(1):41–54.
 35. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;56(1):131–137. doi: 10.1016/S0091-3057(96)00169-4.
 36. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci.* 2002;22(8):3251–3261. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-08-03251.2002.
 37. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res.* 2005;1037(1–2):204–208. doi: 10.1016/j.brainres.2005.01.007.
 38. Schmidt HD, Duman RS. Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(12):2378–2391. doi: 10.1038/npp.2010.114.
 39. Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998;37(12):1553–1561. doi: 10.1016/S0028-3908(98)00141-5.
 40. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci.* 2003;23(1):349–357. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-01-00349.2003.
 41. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, et al. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry.* 2003;54(7):703–709. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00073-8.
 42. Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(29):10827–10832. doi: 10.1073/pnas.0402141101.
 43. Adachi M, Barrot M, Autry AE, et al. Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. *Biol Psychiatry.* 2007;63(7):642–649. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.09.019.
 44. Colle R, Deflesselle E, Martin S, et al. BDNF/TRKB/P75NTR polymorphisms and their consequences on antidepressant efficacy in depressed patients. *Pharmacogenomics.* 2015;16(9):997–1013. doi: 10.2217/pgs.15.56.
 45. Chen ZY, Jing D, Bath KG, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science.* 2006;314(5796):140–143. doi: 10.1126/science.1129663.
 46. Bath KG, Jing DQ, Dincheva I, et al. BDNF Val66Met impairs fluoxetine-induced enhancement of adult hippocampus plasticity. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(5):1297–1304. doi: 10.1038/npp.2011.318.
 47. Pattwell SS, Bath KG, Perez-Castro R, et al. The BDNF Val66Met polymorphism impairs synaptic transmission and plasticity in the infralimbic medial prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2012;32(7):2410–2421. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5205-11.2012.
 48. Yan T, Wang L, Kuang W, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry.* 2014;6(3):241–251. doi: 10.1111/appy.12148.
 49. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;45:183–194. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.011.
 50. Licinio J, Dong C, Wong ML. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(5):488–497. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.38.
 51. Xu G, Lin K, Rao D, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and the early response to antidepressant in Chinese Han population. *Psychiatr Genet.* 2012;22(4):214–215. doi: 10.1097/YPG.0b013e32834c0c87.
 52. Colle R, Gressier F, Verstuyft C, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. *J Affect Disord.* 2015;175:233–240. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.013.
 53. Benmansour S, Deltheil T, Piotrowski J, et al. Influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on serotonin neurotransmission in the hippocampus of adult rodents. *Eur J Pharmacol.* 2008;587(1–3):90–98. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.03.048.
 54. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF — a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* 2015;102:72–79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034.
 55. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci.* 1995;15(11):7539–7547. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-11-07539.1995.
 56. Larsen MH, Hay-Schmidt A, Rønn LC, Mikkelsen JD. Temporal expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in the rat hippocampus after treatment with selective and mixed monoaminergic antidepressants. *Eur J Pharmacol.* 2008;578(2–3):114–122. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.08.050.
 57. Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, et al. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;18(1):pyu033. doi: 10.1093/ijnp/pyu033.
 58. Rantamaki T, Hendolin P, Kankaanpää A, et al. Pharmacologically diverse antidepressants rapidly activate brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB and induce phospholipase-Cgamma signaling pathways in mouse brain. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(10):2152–2162. doi: 10.1038/sj.npp.1301345.
 59. Saarelainen T, Vaittinen S, Castrén E. trkB-receptor activation contributes to the kainate-induced increase in BDNF mRNA synthesis. *Cell Mol Neurobiol.* 2001;21(4):429–435. doi: 10.1023/A:1012775808253.
 60. Rantamaki T, Vesa L, Antila H, et al. Antidepressant drugs transactivate TrkB neurotrophin receptors in the adult rodent brain inde-

- pendently of BDNF and monoamine transporter blockade. *PLoS One*. 2011;6(6):e20567. doi: 10.1371/journal.pone.0020567.
61. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):261–265. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.009.
62. Mikoteit T, Beck J, Eckert A, et al. High baseline BDNF serum levels and early psychopathological improvement are predictive of treatment outcome in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(15):2955–2965. doi: 10.1007/s00213-014-3475-8.
63. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res*. 2008;43(3):247–254. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.014.
64. Başterzi AD, Yazici K, Aslan E, et al. Effects of fluoxetine and venlafaxine on serum brain derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):281–285. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.11.016.
65. Zhou C, Zhong J, Zou B, et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172270. doi: 10.1371/journal.pone.0172270.
66. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, et al. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(5):349–355. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.01.002.
67. Dreimüller N, Schlicht KF, Wagner S, et al. Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):264–269. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.017.
68. Tadić A, Wagner S, Schlicht KF, et al. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(2):415–420. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.011.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Ваззаева Тамара Иродионовна** [*Tamara I. Vazagaeva*, MD, PhD] к.м.н., адрес: 119034, Москва, Кропоткинский пер., д. 23, [address: 23, Kropotkinsky pereulok, 119034 Moscow, Russia], тел.: +7 (499) 785-48-04/05, e-mail: vazagaeva@mail.ru, SPIN-код: 6469-6491, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-402X>

Ахапкин Роман Витальевич [*Roman V. Akhapkin*, MD, PhD] к.м.н., e-mail: 4ahapkin@gmail.com, SPIN-код: 9966-0084, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-0547>

Александровский Юрий Анатольевич [*Yuri A. Alexandrovsky*, MD, PhD, Professor] д.м.н., профессор, член-корр. РАН, e-mail: alexandrovsky_u@mail.ru, SPIN-код: 9010-2378, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4362-2921>