

## Нейропластичность мозга, ее связь с депрессией и приемом антидепрессантов

Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов, Ю.М. Юферева\*, А.К. Аушева

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
Росмедтехнологии. Москва, Россия

### Brain neuro-plasticity, depression, and antidepressant therapy

G.V. Pogosova, I.E. Koltunov, Yu.M. Yufereva\*, A.K. Ausheva

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

---

**Цель.** Изучить эффективность тianeптина в отношении депрессивной симптоматики, показателей физической работоспособности и качества жизни (КЖ) больных стабильной ИБС.

**Материал и методы.** Обследованы 40 больных ИБС (20 мужчин и 20 женщин) в возрасте 36–72 лет со стенокардией напряжения II–III функциональных классов с коморбидной депрессией. Больные были рандомизированы на 2 группы: контрольную (ГК) и основную (ОГ). Больным ОГ в дополнение к базисной терапии назначали тianeптин в фиксированной дозе 37,5 мг/сут в течение 6 нед. Пациенты ГК продолжали получать базисную терапию. Депрессию диагностировали по опроснику Бека и наличию клинических признаков в соответствии с критериями МКБ-10. Показатели физической работоспособности изучали по данным нагрузочной пробы на велоэргометре, КЖ больных – с помощью методики “Качество жизни”.

**Результаты.** Установлена значительная антидепрессивная эффективность тianeптина: суммарный балл BDI в ОГ снизился с  $24,9 \pm 1,2$  до  $11,9 \pm 1,5$ , на 52% ( $p < 0,001$ ). Отмечено улучшение клинического состояния больных: уменьшение числа и выраженности кардиалгий, лучший контроль уровня АД у больных сопутствующей АГ увеличение продолжительности выполнения нагрузки на  $3,3 \pm 0,9$  мин, ( $p < 0,05$ ). Суммарный показатель КЖ достоверно увеличился на  $2,6 \pm 0,9$  мин ( $p < 0,01$ ). В ГК существенной динамики ни по одному из показателей не зафиксировано.

**Заключение.** При лечении тianeптином в дозе 37,5 мг/сут больных ИБС с коморбидной депрессией получен выраженный антидепрессивный эффект, более эффективный контроль уровня АД, положительная динамика некоторых результатов нагрузочной пробы, сопровождающиеся повышением показателей КЖ больных.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, депрессия, тianeптин.

**Aim.** To investigate tianeptine effects on depressive symptoms, physical performance, and quality of life (QoL) in patients with stable coronary heart disease (CHD).

**Material and methods.** The study included 40 patients (20 men and 20 women), aged 36–72 years, with Functional Class (FC) II–III effort angina and co-morbid depression. All participants were randomized into two groups: the control group (standard therapy only) and the main group (standard therapy plus tianeptine, 37,5 mg/d for 6 weeks). Depression was diagnosed by Beck Depression Inventory, BDI ( $\geq 19$  points) and clinical depressive symptoms, according to ICD-10. Physical performance was assessed in a stress test (veloergometry), and QoL – by a QoL questionnaire (at baseline and at Day 42).

**Results.** Tianeptine demonstrated substantial anti-depressive effect: in the main group, the total BDI score decreased from  $24,9 \pm 1,2$  to  $11,9 \pm 1,5$  (-52%;  $p < 0,001$ ). Clinical status also improved: the number and severity of angina attacks decreased; in patients with co-morbid arterial hypertension, blood pressure (BP) control improved; the time of physical stress test increased by  $3,3 \pm 0,9$  minutes ( $p < 0,05$ ). Total QoL score significantly increased by  $2,6 \pm 0,9$  ( $p < 0,01$ ). In the control group, no significant dynamics of these parameters was observed.

**Conclusion.** In CHD patients with depression, tianeptine therapy (37,5 mg/d) demonstrated substantial anti-depressive effect, improved BP control, increased physical stress tolerability and improved QoL.

**Key words:** Coronary heart disease, depression, tianeptine.

---

© Коллектив авторов, 2009  
Тел.: (495) 621-88-82

[Погосова Г.В. – руководитель отдела разработки клинических методов вторичной профилактики, Колтунов И.Е. – первый заместитель директора, Юферева Ю.М. (\*контактное лицо) – ст.н.сотр. отдела, Аушева А.К. – н.сотр. отдела].

Долгое время мозг человека рассматривали как статическую, не изменяющуюся структуру, однако, современные нейробиологические исследования показали, что это чрезвычайно динамичная система, способная к морфологическим изменениям на разных уровнях. При стрессе (Ст) и депрессии (Д) отмечаются выраженные ультраструктурные и макроморфологические повреждения нервной ткани, которые частично обратимы [1-4]. Этот феномен – нейродегенерации и последующей частичной репарации нервной ткани, получил название нейрональной пластичности (нейропластичности).

При Ст и Д наблюдаются такие проявления нейрональной пластичности, как нарушения структуры и функции дендритов: их укорочение, уменьшение числа шипиков и синаптических контактов, а также гибель нервных и глиальных клеток. Основной причиной повреждения и гибели клеток мозга при Ст считают избыток гормонов Ст, прежде всего кортизола [2,3]. Восстановление функций связано с реорганизацией и образованием новых синапсов, удлинением и разрастанием дендритов и аксонов, а также с нейрогенезом, т. е. образованием новых нервных элементов из стволовых клеток [4,5].

Три области головного мозга наиболее подвержены патологическим изменениям при Ст – гиппокамп, префронтальная часть коры головного мозга и мозжечковая миндалина. Эти области отвечают за интерпретацию стрессовых переживаний и соответствующую ответную реакцию.

Гиппокамп – наиболее стресс-чувствительная область мозга вследствие того, что в ней находится большое количество рецепторов к глюкокортикоидам. Установлено, что у животных на фоне экспериментального стресса наблюдается уменьшение объема гиппокампа [2, 6], снижение плотности дендритных шипиков, отмирание дистальных ветвей дендритов пирамидных нейронов [7-9] и гранулярных клеток зубчатой извилины [4]. Получены свидетельства того, что при стрессе и депрессии уменьшается в размерах префронтальная часть коры головного мозга (область мозга, отвечающая за контроль над эмоциями, а также за принятие решений и рабочую память). Тогда как мозжечковая миндалина, также отвечающая за эмоциональные реакции, становится гиперактивной.

На протяжении длительного времени считалось, что в головном мозге взрослого человека новые нейроны не образуются. Однако в настоящее время получены доказательства существования нейрогенеза, который наблюдается в двух областях головного мозга – субвентрикулярной зоне и гиппокампе. Нейрогенез имеет место в головном мозге ряда животных и человека на протяжении всей жизни, вплоть до старости [10-13]. Крайне интересным аспектом нейрогенеза мозга животных и человека является его зависимость от позитивных и негативных стимулов. Такие позитивные факторы, как благоприятная окружающая среда, умеренные физические нагрузки,

достаточный уровень эстрогенов у женщин активируют нейрогенез и выживаемость нейронов. В противоположность этому, негативные стимулы (Ст, старение, прием опиатов) снижают нейрогенез [13].

Современные методы прижизненной нейровизуализации головного мозга человека позволили установить, что при депрессивных расстройствах расширяются боковые и 3-й желудочки мозга, уменьшается объем серого вещества в лобной, орбитофронтальной, медиальной префронтальной, височной и теменной зонах коры, вентральном стриатуме и гиппокампе [1,2]. Интересно, что уменьшение объема белого и серого вещества гиппокампа по сравнению со здоровыми людьми отмечается у больных сразу после первого эпизода депрессии [14].

В тоже время, одной из самых интересных особенностей вышеописанных структурных изменений мозга при Ст и Д является то, что они предотвратимы и потенциально обратимы при лечении антидепрессивными препаратами. Исследования показывают, что длительное лечение антидепрессантами усиливает нейрогенез в гиппокампе людей. В ряде работ продемонстрировано, что антидепрессанты повышают активность циклического аденозин-монофосфата и нейротропин-сигнализирующих процессов, регулирующих пластичность и выживаемость клеток.

Существенным открытием последних лет стало доказательство того, что деструктивные процессы в мозге при Ст и Д, происходящие на клеточном уровне, являются частично обратимыми, причем нейропротективными свойствами обладают некоторые препараты, применяемые в качестве антидепрессантов или нормотимиков.

Нейропротективные эффекты оказывает ряд лекарственных средств и среди них, в частности *тианептин* – стимулятор обратного захвата серотонина. В ряде исследований [4, 15] изучались его нейропротективные эффекты в отношении средней длины апикальных дендритов пирамидных нейронов поля СА3 гиппокампа крыс во время стресс-теста (вынужденного плавания и насильственной иммобилизации), а также в отношении пролиферации гранулярных клеток зубчатой извилины и изменений объема гиппокампа у низших приматов в условиях экспериментального социального стресса. Ст вызывал достоверное укорочение дендритов и уменьшение числа гранулярных клеток и объема гиппокампа. При пероральном (наиболее принятом в терапии Д) введении тиапетина на фоне продолжающегося действия стрессорной ситуации в мозге животных происходило восстановление нарушенных нервных структур и нормализация морфометрических показателей.

Было [16] продемонстрировано, что лечение тиапетинном снижает апоптоз в зубчатой извилине гиппокампа и коре височной области. Животных подвергали Ст в течение 7 дней до ежедневного назначения тиапетина, после чего экспериментальный Ст продолжался на всем протяжении 28-дневного лечебного

периода. Ст усиливал апоптоз в коре височной области и снижал его в Аммоновом роге. В зубчатой извилине статистически значимых изменений не наблюдалось. Интерес представляет тот факт, что при приеме тианептина уменьшался апоптоз в коре височной области и зубчатой извилине не только у животных, подвергавшихся стрессу, но и в контрольной группе, где животные находились в комфортных условиях. Эта работа стала первым исследованием, показавшим антиапоптотический эффект тианептина на гиппокамп и кору височной области [16].

С помощью методов прижизненной нейровизуализации головного мозга установлено, что атрофия гиппокампа у пациентов, страдающих Д, обратима, по крайней мере, частично при лечении антидепрессантами [17]. Исследования демонстрируют, что при длительной терапии тианептином объем гиппокампа увеличивается, а при повторных назначениях тианептина блокируется атрофия нейронов, вызванная Ст или приемом глюкокортикоидов.

Следует подчеркнуть, что представления о природе аффективных расстройств и действии антидепрессантов, основанные на открытии и изучении феномена нейропластичности, заставляют существенным образом пересмотреть представления о патофизиологических механизмах Д и их терапевтической тактике.

Благодаря широкому спектру клинических эффектов: сочетание антидепрессивного, противотревожного и редуцирующего действия тианептин получил широкое распространение как в специализированной психиатрической сети, так и в общей медицинской практике [18]. Исследования свидетельствуют об эффективности тианептина при Д, наблюдающихся у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [19].

Распространенность Д среди таких больных выше, чем в среднем по популяции. Она составляет ~ 20%, т. е. каждый пятый пациент ИБС страдает клинически значимой депрессией [20]. Еще более распространена Д у больных, перенесших ИМ или операцию аортокоронарного шунтирования. Распространенность Д среди этой категории больных составляет ~ 30%.

При изучении влияния Д на прогноз ИБС установлено, что она является мощным независимым предиктором смертности у больных с установленной ИБС [20]. Результаты исследований свидетельствуют, что уровень смертности у больных, перенесших ИМ и страдающих Д, в 3 – 6 раз выше, чем у больных, перенесших ИМ и не имеющих признаков депрессии. Значимость Д в качестве предиктора коронарной смерти носит более акцентированный характер у больных с нарушениями проводимости, аритмиями, а также у пожилых.

Отрицательное влияние Д на прогноз диктует необходимость своевременного распознавания и лечения ее у больных ССЗ. Для терапии Д в настоящее

время широкое распространение получил тианептин, т.к. этот препарат обладает хорошей переносимостью у кардиологических больных: не вызывает клинически значимой ортостатической гипотонии, не влияет на уровни АД, ЧСС, уровень сахара в крови и другие гематологические показатели [21].

Целью настоящего исследования было изучение особенностей клинической эффективности тианептина, в частности влияния препарата на показатели физической работоспособности и качества жизни (КЖ) больных ИБС, страдающих коморбидной Д.

## Материал и методы

В исследование были включены 40 больных ИБС (20 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 36 до 72 лет со стенокардией напряжения II-III функционального класса, имевших коморбидную депрессию. Больные были рандомизированы на 2 группы: контрольную (ГК) и основную (ОГ). Больным ОГ в дополнение к базисной терапии назначался тианептин в фиксированной дозе 37,5 мг/сут. (1 таблетка 3 раза в сутки) в течение 6 нед. Пациенты ГК продолжали получать базисную терапию. Состояние больных изучали исходно (Д-0), через 2 нед (Д-14) и 6 нед (Д-42) от начала лечения. Для верификации Д и динамического наблюдения использовался опросник Бека (Beck Depression Inventory – BDI). Д диагностировали при суммарном балле BDI  $\geq 19$  и наличию клинических признаков Д в соответствии с критериями МКБ-10. Показатели физической работоспособности изучали по данным нагрузочной пробы на велоэргометре, КЖ больных – с помощью методики “Качество жизни” (исходно и на 42 день наблюдения).

## Результаты и обсуждение

Установлена значительная антидепрессивная эффективность тианептина: суммарный балл BDI в основной группе снизился с  $24,9 \pm 1,2$  до  $11,9 \pm 1,5$  на 52%, ( $p < 0,001$ ). Клинически это выразилось в повышении настроения, эмоциональной устойчивости больных, нормализации сна, увеличении работоспособности, общей активности пациентов. Полная редукция депрессивной симптоматики ( $< 19$  баллов BDI) отмечалась у 82% больных ОГ. За период исследования в ГК достоверной динамики психологического состояния пациентов не было. Отмечено улучшение клинического состояния больных: уменьшение числа и выраженности кардиалгий, лучший контроль уровня АД у больных с сопутствующей артериальной гипертензией (систолическое АД снизилось со  $137,4 \pm 3,3$  до  $129,0 \pm 1,1$  мм рт.ст. ( $-9,0 \pm 1,3$ ;  $p < 0,01$ ), диастолическое – с  $94,5 \pm 3,3$  до  $83,3 \pm 2,2$  мм рт.ст. ( $-11,3 \pm 2,7$ ;  $p < 0,01$ ). Такой эффект тианептина очевидно связан со способностью препарата снижать гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [22].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что тианептин не ухудшает гемодинамических параметров у больных ИБС не только в покое, но и при нагрузке. В ОГ обнаружена некоторая положительная динамика, в частности у больных достоверно возросла продолжительность выполнения нагрузки по данным

нагрузочной пробы на  $3,3 \pm 0,9$  мин, ( $p < 0,05$ ). Суммарный показатель КЖ достоверно увеличился на  $2,6 \pm 0,9$  мин, ( $p < 0,01$ ). В ГК существенной динамики ни по одному из изученных показателей не было зафиксировано.

Таким образом, при лечении тианептином в дозе 37,5 мг/сут больных ИБС с коморбидной Д получен выраженный антидепрессивный эффект, более эффективный контроль уровня АД у больных сопутствующей АГ, положительная динамика некоторых результатов нагрузочной пробы, повышение показателей КЖ.

Результаты этого и многих других исследований последних лет свидетельствуют, что современные антидепрессанты, в частности тианептин, имеют несколько механизмов действия, они обладают как собственно антидепрессивным, так и выраженным

анксиолитическим эффектом. Кроме того они существенно повышают устойчивость пациента к неизбежным в повседневной жизни стрессовым событиям. Исследования в области изучения нейропластичности мозга пролили свет на глубинные механизмы антистрессового действия тианептина. С помощью методов прижизненной нейровизуализации головного мозга установлено, что при длительной терапии тианептином объем гиппокампа увеличивается, а при повторных назначениях тианептина блокируется атрофия нейронов, вызванная Ст или приемом глюкокортикоидов. Эти данные расширяют наши представления о механизмах действия хорошо известного врачам препарата, каким является тианептин, и позволяет расширить спектр его клинического применения с учетом его антистрессовой эффективности.

## Литература

1. Изнак А.Ф. Нейрональная пластичность и терапия аффективных расстройств. Психиатрия и психофармтерапия 2003; 5: 5.
2. Смудевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. Москва 2003.
3. Ronald S. Duman. Structural alteration in depression: cellular mechanisms underlying pathology and treatment of mood disorders. CNS Spectrums 2002; 7: 140-7.
4. McEwen B.S., Magarinos A.M., Reagan L.P. Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets. Eur Psychiatry 2002; 17(3): 318-30.
5. Sheline Y.I., Mittler B.L., Mintun M.A. The hippocampus and depression. Eur Psychiatry 2002; 17(3): 300-5.
6. Magarinos A.M., Deslandes A., McEwen B.S. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. Eur J Pharmacol 1999; 371: 113-22.
7. Magarinos A.M., McEwen B.S. Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 11056-61.
8. Magarinos A.M., McEwen B.S., Flugge G. et al. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. J Neurosci 1996; 16: 3534-40.
9. Fuchs E., Czeh B., Michaelis T. et al. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. (HB)
10. Frodl T., Meisenzahl E.M., Zeitzsche T. et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. Am J Psychiatry 2002; 159: 1112-8.
11. Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintun M. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci 1999; 19(12): 5034-43.
12. Duman R.S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. Eur Psychiatry 2002; 17(3): 306-10.
13. Fuchs E., Czeh B., Michaelis T. et al. Synaptic plasticity and tianeptine: structural regulation. Eur Psychiatry 2002; 17(3): 311-7.
14. Dsa C., Duman R.S. Antidepressants and neuroplasticity. Bipolar disorders 2002; 4: 183-94.
15. Ongur D., Drevets W.C., Price J.L. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 13290-5.
16. Lucassen P., Fuchs E., Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. Biol Psychiatry 2004; 55: 789-96.
17. Cameron H., McKay R.D.G. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. J Comp Neurol 2001; 435: 406-17.
18. Niederhofer H. Therapy resistant major depression: improvement of symptomatology after combining antidepressants with Tianeptine (Stablon). Psychiatr. Prax. 2003;30(4): 221-2.
19. Смудевич А.Б. Сыркин А.Л. Психокardiология. 2005; 555-6.
20. Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002;4:86-91.
21. Дробижев М.Ю., Лебедева О.И., Добровольский А.В. Опыт применения тианептина при лечении тревожных депрессий у больных ишемической болезнью сердца. Тревога и обсессии. М 1998; 269-78.
22. Delbende C., Tranchand B.D., Tarozzo G et al. Effect of chronic treatment with the antidepressant tianeptine on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Eur J Pharmacol 1994;251:245-51.

Поступила 29/06-2009