

## Значение мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в патогенезе хронической головной боли напряжения

© К.В. ТЯН, П.П. КАЛИНСКИЙ

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Головная боль напряжения (ГБН) относится к дисфункциональному типу боли, которая в первую очередь связана с функциональными изменениями церебральных систем, задействованных в контроле боли. Мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) играет важную роль в регуляции нейрональной пластичности. Кроме того, BDNF задействован в патофизиологии ряда неврологических и психиатрических заболеваний, таких как депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство и хроническая боль.

**Цель исследования** — изучить выраженность тревожно-депрессивной симптоматики, катастрофизации боли и уровень BDNF у пациентов с хронической ГБН (ХГБН).

**Материал и методы.** В исследование включены 63 пациента с ХГБН. Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала Спилберга—Ханина, шкала депрессии Бека и шкала катастрофизации боли применялись для оценки выраженности тревожно-депрессивной симптоматики. Методом иммуноферментного анализа осуществлялась оценка уровня сывороточного BDNF с применением реактивов ELISA Kit (США).

**Результаты.** Уровень сывороточного BDNF у пациентов с ХГБН снижен. На уровень BDNF в сыворотке крови наиболее существенно влиял уровень личностной тревожности по шкале Спилберга—Ханина ( $R = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ) и депрессии по шкале Бека ( $R = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ).

**Вывод.** В клинической картине ХГБН выявляются повышенные показатели тревожно-депрессивной симптоматики, что приводит к снижению количественного содержания сывороточного мозгового нейротрофического фактора.

**Ключевые слова:** хроническая головная боль напряжения, депрессия, тревога, мозговой нейротрофический фактор, BDNF.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тян К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9044-8735>

Калинский П.П. — <https://orcid.org/0000-0002-5590-9700>

Автор, ответственный за переписку: Тян К.В. — e-mail: [tyan\\_ksusha@mail.ru](mailto:tyan_ksusha@mail.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тян К.В., Калинский П.П. Значение мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в патогенезе хронической головной боли напряжения. *Российский журнал боли*. 2020;18(2):5–8. <https://doi.org/10.17116/pain2020180215>

## The influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the pathogenesis of chronic tension-type headache

© K.V. TYAN, P.P. KALINSKY

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

### ABSTRACT

**Introduction.** Tension type headache (TTH) is a dysfunctional type of pain, which is caused by a change in the functional state of the brain, primarily involved in pain control. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) belongs an important role in the synaptic plasticity regulation. In addition, BDNF is involved in the pathophysiology of several neurological and psychiatric diseases, such as chronic pain, depression and post-traumatic stress disorder. However, the relationship between the level of BDNF and chronic tension type headache (CTTH) requires further study due to conflicting results and an insufficient sample of patients.

**Purpose.** To study the level of anxiety-depressive symptoms, pain catastrophizing, and the serum BDNF level in patients with CTTH.

**Material and methods.** The study included 63 patients with CTTH. The hospital anxiety and depression scale (HADS), the Spielberger-Hanin scale, Beck's depression inventory, and pain catastrophizing scale were used for measure the level of anxiety-depressive symptoms. The ELISA Kit (USA) reagents were used to assess the serum BDNF level.

**Results.** All patients with CTTH had a statistically significant decrease in serum BDNF levels ( $5.8 \pm 1.8$  ng/ml). These changes correlated significant with the level of depression on the Beck's depression inventory ( $R = -0.53$ ,  $p < 0.05$ ) and personal anxiety on the Spielberger-Hanin scale ( $R = -0.45$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Increased indicators of anxiety-depressive symptoms are revealed in the clinical picture of chronic tension type headache. It leads to a decrease of serum BDNF level.

**Keywords:** brain-derived neurotrophic factor, BDNF, chronic tension-type headache, anxiety, depression.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Tyan K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9044-8735>

Kalinsky P.P. — <https://orcid.org/0000-0002-5590-9700>

Corresponding author: Tyan K.V. — e-mail: [tyan\\_ksusha@mail.ru](mailto:tyan_ksusha@mail.ru)

## TO CITE THIS ARTICLE:

Tyan KV, Kalinsky PP. Role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the pathogenesis of chronic tension headache. *Russian journal of pain*. 2020;18(2):5–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2020180215>

Хроническая головная боль напряжения (ХГБН) развивается из эпизодической формы и характеризуется эпизодами цефалгии более 15 дней в 1 мес на протяжении более 3 мес. Хроническая форма сопряжена с выраженной дезадаптацией пациентов, эмоциональным дистрессом и снижает повседневную активность и выполнение социальных ролей [1]. Предшествующее наличие эпизодической головной боли напряжения (ЭГБН) является важным диагностическим признаком ХГБН [2]. К наиболее важным факторам трансформации ЭГБН в хроническую форму относятся тревога, депрессия, стресс и избыточное применение лекарственных препаратов [3]. Существует взаимосвязь тревоги, депрессии, страха, связанного с болью, и преувеличенной негативной оценки симптома и возможных негативных последствий. Наличие катастрофизации боли ассоциируется с более выраженным болевым синдромом, психологическим дистрессом, что негативно влияет на трудоспособность [4]. Катастрофизация боли — это отрицательный когнитивно-аффективный ответ на ожидаемую или истинную боль, она состоит из 3 компонентов: rumination, или постоянное размышление, — постоянные мысли о каком-то симптоме; magnification, или преувеличение, — преувеличение тяжести заболевания, негативные ожидания; helplessness, или безнадежность, — мнение о сложившейся ситуации как непреодолимой [5].

ГБН относится к дисфункциональному типу боли, которая в первую очередь связана с функциональными изменениями церебральных систем, задействованных в контроле боли. Мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) играет важную роль в регуляции нейрональной пластичности [6]. Кроме того, BDNF задействован в патофизиологии ряда неврологических и психиатрических заболеваний, таких как депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство и хроническая боль [7]. Имеются сведения, что BDNF может проникать через гематоэнцефалический барьер [8], выявлена положительная корреляционная связь уровня BDNF в головном мозге и периферической крови в опытах на свиньях и грызунах [9–11]. Связь уровня нейротрофических факторов и первичных цефалгий обнаружена в ряде исследований. Нейротрофические факторы задействованы в патофизиологии кластерной головной боли и мигрени [12–14]. Однако значение уровня BDNF в патогенезе ХГБН изучено недостаточно.

Цель исследования — изучить выраженность тревожно-депрессивной симптоматики, катастрофизации боли и уровень BDNF у пациентов с ХГБН.

## Материал и методы

В исследование включены 63 пациента с ХГБН в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст  $40,1 \pm 7,4$  года). Для установления диагноза использовали критерии Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018 г.). Контрольную группу составили 40 здоровых добровольцев. Для измерения интенсивности головной боли применяли цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШ).

Нейропсихологическое тестирование включало в себя использование следующих шкал: госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкал ситуативной и личностной тревожности Спилбергера—Ханина, шкалы депрессии Бека, шкалы катастрофизации боли.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реактивов ELISA Kit (США) осуществлялась оценка уровня сывороточного BDNF. Для отделения сыворотки выполняли забор крови натощак из кубитальной вены в пробирку 10 мл. Образцы крови выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем центрифугировали при ускорении 1000 g в течение 20 мин. Аликвотированные образцы сохранялись при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

На каждого пациента заполняли персональную регистрационную карту, сведения из которой вносили в базу данных Microsoft Excel 2010. Пакет прикладных программ Statistica 10.0 применяли для статистической обработки данных.

## Результаты и обсуждение

У 52 (83%) больных с ХГБН локализация цефалгии была двусторонней и носила сжимающий или давящий характер. Пациенты в большинстве (63%) случаев ощущали специфичный диффузный паттерн боли по типу «обруча» или «шлема». Тошнота и рвота у данных пациентов отсутствовали. Фотофобия выявлена у 15 (24%) пациентов, а фонофобия — у 12 (19%). Как правило, наблюдалось отсутствие связи цефалгии с рутинной физической нагрузкой. У 38 (60%) пациентов головная боль возникала сразу после пробуждения и сохранялась в течение дня, незначительно меняясь или не меняясь по интенсивности.

У пациентов с ХГБН наблюдалось численное преобладание женщин: 49 (78%) женщин и 14 (22%) мужчин, средняя продолжительность заболевания равнялась  $14,7 \pm 9,1$  года. Интенсивность ХГБН по ЦРШ была умеренной и составила  $5,9 \pm 3,2$  балла.

Высокий уровень личностной тревожности ( $53,9 \pm 6,6$  балла) и умеренный уровень ситуативной тревожности ( $32,5 \pm 3,4$  балла) по шкале Спилбергера—Ханина, а также клинически выраженная тревога ( $11,7 \pm 2$  балла) по госпитальной шкале HADS зарегистрированы у пациентов с ХГБН. Следует отметить наличие умеренной депрессии по шкале Бека ( $22,4 \pm 3,1$  балла) и клинически выраженную депрессию по госпитальной шкале HADS ( $12,1 \pm 1,8$  балла) у пациентов с ХГБН.

Средняя оценка по шкале катастрофизации боли равнялась  $24,1 \pm 8,5$  балла. Низкий уровень катастрофизации (0–14 баллов) выявлен у 12 (19%) пациентов, средний уровень (15–24 балла) — у 15 (24%), высокий уровень (более 25 баллов) — у 36 (57%). Средние значения отдельных компонентов катастрофизации боли были следующими: «постоянное размышление» —  $7,4 \pm 3,2$  балла, «преувеличение» —  $5,1 \pm 2,2$  балла, «безнадежность» —  $8,3 \pm 4,5$  балла.

У 63 пациентов с ХГБН уровень сывороточного BDNF находился в диапазоне от 2,8 до 14,2 нг/мл (среднее значе-

Таблица 1. Уровень BDNF в сыворотке крови обследованных больных

Table 1. The serum BDNF level in the control group and patients with CTHH

Показатель	Контрольная группа (n=40)	Пациенты с ХГБН (n=63)	p
BDNF в сыворотке крови, нг/мл	11,7±2,3	5,8±1,8	<0,05

Примечание. BDNF — мозговой нейротрофический фактор; ХГБН — хроническая головная боль напряжения.

Таблица 2. Корреляция сывороточного BDNF и выраженности тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ХГБН

Table 2. The correlation of the serum BDNF level and the severity of anxiety-depressive symptoms in patients with CTHH

Корреляционные пары	R
Шкала депрессии Бека и BDNF	-0,53*
Личностная тревожность и BDNF	-0,45*
Ситуативная тревожность и BDNF	-0,21
HADS, тревога и BDNF	-0,18
Шкала катастрофизации боли и BDNF	-0,13
HADS, депрессия и BDNF	-0,12

Примечание. \* —  $p < 0,05$ . BDNF — мозговой нейротрофический фактор; HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии.

ние  $5,8 \pm 1,8$  нг/мл). Контрольное значение данного показателя, измеренное у 40 здоровых добровольцев, составило  $11,7 \pm 2,3$  нг/мл (табл. 1). В табл. 2 отображена корреляция уровня сывороточного BDNF и выраженности тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ХГБН.

У пациентов с ХГБН между количеством баллов по шкале депрессии Бека и уровнем сывороточного BDNF при помощи коэффициента Спирмена выявлена обратная статистически значимая корреляционная связь ( $R = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ). При этом у пациентов с симптомами депрессии (10 баллов и более) уровень BDNF в сыворотке крови составил  $5,5 \pm 2,9$  нг/мл, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у пациентов без признаков депрессии (от 0 до 9 баллов) —  $8,7 \pm 2,6$  нг/мл. Снижение уровня сывороточного BDNF с  $8,7 \pm 2,6$  до  $4,2 \pm 3,6$  нг/мл зафиксировано у пациентов с ХГБН при нарастании выраженности депрессии (рис. 1).

У пациентов с ХГБН личностная тревожность по шкале Спилбергера—Ханина находилась в обратной статистически значимой корреляционной связи с показателями BDNF в сыворотке периферической крови ( $R = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Уровень BDNF в сыворотке крови не зависел от показателей по шкале катастрофизации боли ( $R = -0,13$ ,  $p > 0,05$ ) у пациентов с ХГБН. Однако обнаружена корреляция отдельных компонентов катастрофизации боли с уровнем тревожно-депрессивной симптоматики. Личностная тревожность имела прямую корреляционную связь с количеством баллов по параметру «постоянное размышление» ( $R = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), а количество баллов по шкале депрессии Бека — с параметром «безнадежность» ( $R = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ) шкалы катастрофизации боли.

## Заключение

Наличие когнитивно-аффективного компонента в виде катастрофизации боли у пациентов с ХГБН приводит к высокому уровню тревожно-депрессивной симптоматики и свидетельствует о дисфункциональном компоненте боли.

В данном исследовании у пациентов с ХГБН обнаружено снижение показателей сывороточного BDNF. На уровень BDNF в сыворотке крови наиболее существенно (статистически значимо) влияли показатели депрессии и личностной тревожности.

Низкая концентрация сывороточного BDNF у пациентов с ХГБН свидетельствует о дисрегуляции антиноцицептивной и других, связанных с ней, функциональных систем лимбико-ретикулярного комплекса, что приводит к хроническому течению данного заболевания.

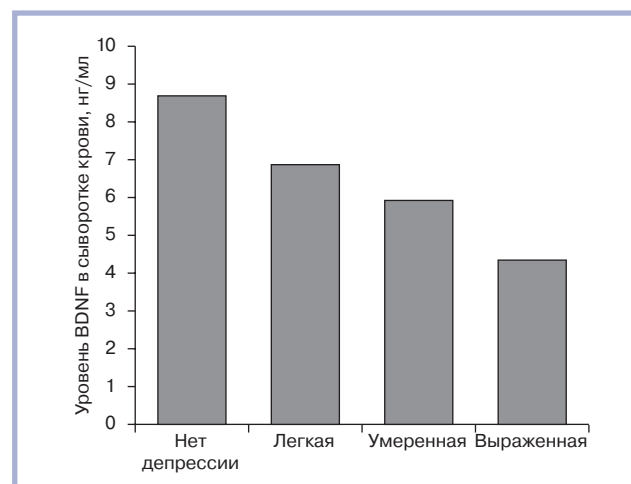


Рис. 1. Уровень сывороточного BDNF в зависимости от выраженности депрессии по шкале Бека у пациентов с ХГБН.

Fig. 1. The dependence of the serum BDNF level in patients with CTHH and the level of depression on the Beck's depression inventory.

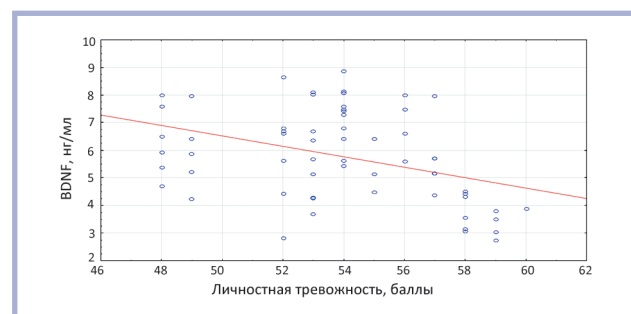


Рис. 2. Диаграмма рассеяния уровня сывороточного мозгового нейротрофического фактора BDNF и показателей личностной тревожности у пациентов с ХГБН.

Fig. 2. Scatter graph of the personal anxiety indicators in patients with CTHH and serum BDNF level.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования — П.К.

Сбор и обработка материала — К.Т.

Статистический анализ данных — К.Т.

Написание текста — К.Т

Редактирование — П.К.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.****The authors declare no conflicts of interest.****ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):9-27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
2. Осипова В.В., Табеева Г.Р. *Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство*. М.: Медицинское информационное агентство; 2014.
3. Osipova VV, Tabeeva GR. *Pervichnye golovnye boli: diagnostika, klinika, terapiya*. Prakticheskoe rukovodstvo. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2014. (In Russ.).
3. Probyn K, Bowers H, Caldwell F, Mistry D, Underwood M, Matharu M, Pincus T; CHES Team. Prognostic factors for chronic headache: a systematic review. *Neurology*. 2017;89(3):291-301. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004112>
4. Kadimpati S, Zale EL, Hooten MW, Ditte JW, Warner DO. Association between neurotism and depression in relation to catastrophizing and pain-related anxiety in chronic pain patients. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0126351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126351>
5. Lukkahatai N, Saligan LN. Association of catastrophizing and fatigue: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2013;74:100-109. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.11.006>
6. Aarse J, Herlitz S, Manahan-Vaughan D. The requirement of BDNF for hippocampal synaptic plasticity is experience-dependent. *Hippocampus*. 2016;26(6):739-751. <https://doi.org/10.1002/hipo.22555>
7. Quach TT, Lerch JK, Honnorat J, Khanna R, Duchemin AM. Neuronal networks in mental diseases and neuropathic pain: beyond brain derived neurotrophic factor and collapsin response mediator proteins. *World Journal of Psychiatry*. 2016;6(1):18-30. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.18>
8. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37(12):1553-1561. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00141-5)
9. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters*. 2002;328(3):261-264. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00529-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00529-3)
10. Sartorius A, Hellweg R, Litzke J, Vogt M, Dormann C, Vollmayr B, Danker-Hopfe H, Gass P. Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(6):270-276. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1224162>
11. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, Knudsen GM, Aznar S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(3):347-353. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000738>
12. Fischer M, Wille G, Klien S, Shanib H, Holle D, Gaul C, Broessner G. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*. 2012;13(6):469-475. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0454-5>
13. Tanure MT, Gomez RS, Hurtado RC, Teixeira AL, Domingues RB. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor during migraine attacks: a pilot study. *The Journal of Headache and Pain*. 2010;11(5):427-430. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0233-0>
14. Martins LB, Teixeira AL, Domingues RB. Neurotrophins and migraine. *Vitamins and Hormones*. 2017;104:453-473. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.10.003>

Поступила 06.04.20

Received 06.04.20

Принята к печати 19.04.20

Accepted 19.04.20