

Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств

Е.И.Гусев, А.Н.Боголепова

Кафедра неврологии и нейрохирургии
лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ
Росздрава, Москва

Проблема депрессивных расстройств является актуальной на протяжении длительного времени, но особое значение она стала приобретать в последние десятилетия. Это связано, прежде всего, с ростом числа больных с данной патологией и увеличением ее влияния на жизнь общества в целом. Для клиницистов все большее значение приобретает коморбидность депрессивного расстройства с соматическими заболеваниями, среди которых одно из лидирующих мест занимает неврологическая патология, вызванная наличием у пациента цереброваскулярной недостаточности. Депрессивная симптоматика оказывает значительное негативное влияние на течение основного заболевания, существенно нарушая социальную адаптацию и качество жизни пациента [35]. Больные с цереброваскулярной патологией, осложнившейся развитием депрессии, в 4,2 раза чаще имеют инвалидность [5].

Важно отметить очень высокую коморбидность цереброваскулярной патологии и депрессивных расстройств. По данным наших исследований, частота развития постинсультной депрессии составляет около 40%, с максимальной распространенностью в восстановительном периоде инсульта, где она может достигать 70% и более [3].

Генез развития депрессивных расстройств, как и других форм аффективных нарушений, остается во многом неясным. Одним из основных факторов возникновения депрессий у больных с цереброваскулярной патологией считается наличие очагового поражения головного мозга, преимущественно поражение левой лобной доли или прилежащих базальных ядер. Также определенную роль играет наличие корковой атрофии и увеличение желудочков.

Одним из важнейших предикторов развития постинсультной депрессии является наличие у больного

в анамнезе предшествующих депрессивных эпизодов. По данным Е.М. Whyte и соавт. [60], у больных, имевших в анамнезе депрессивные эпизоды, в 6 раз более вероятно отмечалась депрессия через 2 года после перенесенного инсульта.

По нашим данным, риск развития постинсультной депрессии через 3 года после перенесенного ишемического инсульта был выше у лиц женского пола, пожилого возраста, с поражением правого полушария и плохим восстановлением самообслуживания [2].

Осложнение цереброваскулярного заболевания присоединением депрессии приводит к утяжелению его течения. У больных увеличивается риск смертности, могут возникать более значимые нарушения активности повседневной жизни и когнитивных функций, ухудшается течение сопутствующих соматических заболеваний. Среди последних особое значение имеют ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, кардиальные аритмии, сахарный диабет [39].

При развитии депрессивных расстройств также отмечается синдром гиперкоагуляции. Гиперкортизолемиа является фактором риска прогрессирования атеросклеротического поражения. Повышение содержания катехоламинов приводит к активации тромбоцитарного звена гемостаза, повышению фактора VIII и фактора Виллибранда, снижению фибринолитической активности. Важно отметить, что на фоне терапии антидепрессантами отмечается нормализация реологических свойств крови [40].

Присоединение депрессии к сосудистому поражению головного мозга неизбежно приводит к углублению когнитивных расстройств. В большинстве случаев отмечаются замедление скорости психомоторных реакций, трудности концентрации внимания, нарушения памяти. У больных с постинсультной депрессией в наибольшей степени страдают спонтанная активность, программирование и контроль за выполнением заданий, нейродинамические характеристики [14].

Тяжесть когнитивных нарушений во многом зависит от тяжести депрессивного расстройства, возраста больного и сопутствующей церебральной патологии.

Наличие у больного первичных депрессивных расстройств также является фактором риска развития когнитивных нарушений. Наблюдение 840 здоровых лиц в течение 3,5 лет показало, что депрессия достоверно увеличивает риск развития умеренных когнитивных расстройств. Из 143 лиц, у которых была депрессия, в дальнейшем у 13,3% отмечены нарушения когнитивных функций, в то время как среди лиц без депрессии – только у 4,9%. Больные, у которых развилась депрессия во время наблюдения и также было указание в анамнезе на депрессивные эпизоды, имели меньший риск развития умеренных когнитивных расстройств по сравнению с больными с впервые раз-

вившейся депрессией. Возможно, это было связано с нейропротективным эффектом антидепрессантов ранее назначавшихся этой группе больных [30]. Более того, было обнаружено синергическое взаимодействие между депрессией с генотипом аполипопротеина Е. Для каждого депрессивного эпизода риск развития болезни Альцгеймера увеличивался на 19%, а когнитивного снижения – на 24% [61].

В большей степени негативное влияние депрессии отмечалось у лиц, ранее имевших когнитивные нарушения. Трехлетнее наблюдение за 114 больными с умеренными когнитивными расстройствами амнестического типа показало развитие деменции у 51,7% больных. Среди больных, страдавших депрессией, деменция развилась у 85% по сравнению с 32% без депрессии. Также было показано, что при наличии депрессии деменция развивается раньше. Особую группу риска развития деменции представляют больные с плохим ответом на антидепрессанты [38].

В то же время существует мнение, что депрессия не приводит напрямую к развитию деменции. Возможно, под влиянием аффективных расстройств происходит потенцирование уже имеющихся у больного сосудистых и нейродегенеративных процессов, что приводит к развитию и прогрессирующей когнитивных расстройств.

Одной из возможных причин развития у больных с депрессией когнитивных нарушений являются обнаруженные у них определенные морфологические изменения. Получены доказательства, что повторяющиеся нарушения настроения связаны со значительным снижением объема специфических регионов мозга, также как и числа нейронов и глии [32, 43]. Отмечается снижение объема лобной коры, которое в большей степени затрагивает орбитофронтальную кору и префронтальную кору и сопровождается уменьшением плотности и размера нейронов и глиальных клеток. Также при депрессиях отмечается снижение объема гиппокампа, уменьшены размеры и плотность расположения клеток зубчатой извилины и пирамидных нейронов поля СА3 гиппокампа [6]. При депрессии с поздним началом также отмечается снижение объема базальных ганглиев.

Определенный интерес представляют изменения со стороны амигдалы [24, 47]. Авторами описываются как снижение объема амигдалы [48, 58], так и увеличение [19, 28]. Во время первых депрессивных эпизодов отмечается гипертрофия миндалевидного

тела, которая является транзиторной и в дальнейшем сменяется гипотрофией на стадии более активного течения заболевания [12].

В экспериментальных работах было показано, что при повторяющихся стрессовых ситуациях или при хроническом повышении уровня кортикостероидов происходит атрофия дендритов нейронов, расположенных в СА3 области гиппокампа [6, 37]. Сопоставление с экспериментальными результатами позволяет предполагать, что длина дендритов гиппокампальных нейронов у пациентов с депрессией уменьшается не менее чем на 30–50%, т. е. число синаптических контактов и объем перерабатываемой информации сокращается на 1–2 порядка [7]. Хотя нейроны зубчатой извилины являются относительно резистентными к стресс-индуцированным повреждениям, стресс снижает процессы нейрогенеза, что может приводить к морфологическим нарушениям [31].

Современные методы нейромиджинга выявляют функциональные изменения мозга при депрессии в виде снижения кровотока и метаболизма глюкозы преимущественно в префронтальной коре, амигдале и гиппокампе [1, 25, 49].

Достоверное уменьшение объема гиппокампа у больных депрессией (по сравнению с группой здоровых испытуемых) уже после первого депрессивного эпизода достигает 11% для серого вещества и до 25% для белого вещества. Данные мета-анализа, включавшего анализ данных по 434 больным с депрессией по сравнению с 379 здоровыми лицами, подтвердили снижение объема гиппокампа и амигдалы, по данным нейровизуализации, у больных с депрессией [21]. Предполагается, что снижение объема гиппокампа коррелирует с продолжительностью депрессивного эпизода [50].

Однозначного мнения о том, что именно депрессия приводит к развитию структурных нарушений, нет. Возможно, именно наличие подобной морфологической картины является тем базисом, который предрасполагает к возникновению нарушений аффективной сферы. Также возможно эти изменения являются следствием определенной генетической детерминированности депрессивных расстройств. В любом случае дальнейшие исследования этой взаимосвязи представляются крайне интересными и важными.

Большое количество исследований предполагают значимую роль поражения белого вещества (лей-

Информация о препарате

СОСТАВ

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, аминокислот). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 тыс. Да.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 нед (5 инъекций/инфузий в неделю, желат-

ЦЕРЕБРОЛИЗИН (Эвер Нейро Фарма Гмбх, Австрия) Раствор для инъекций

тельно – ежедневно). При острых состояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно. При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.

В нейрорепидиатрической практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

коареоза) в развитии депрессии. Было выявлено, что у пожилых больных с депрессией отмечаются более выраженные и распространенные зоны гиперинтенсивности белого вещества [55, 56].

Больные с депрессией имеют несколько зон более выраженного поражения белого вещества, в частности, верхний продольный пучок, лобно-затылочный пучок, наружная капсула и нижний продольный пучок. Эти зоны подлежат под областями мозга, связанными с когнитивными и эмоциональными функциями. Отмечена взаимосвязь выраженности гиперинтенсивности белого вещества с нарушением исполнительных функций, памяти и скорости протекания психических процессов. Предполагается, что стратегическая локализация очагов гиперинтенсивности белого вещества может играть определяющую роль в развитии депрессий позднего возраста [34].

С описанными выше морфологическими изменениями связывают склонность депрессии к персистенции и развитию у этой категории больных когнитивных нарушений [34].

В последние годы большинство исследователей связывают развитие морфологических нарушений при депрессии с нарушениями нейрональной пластичности. Одним из наиболее распространенных объяснений нарушения нейрональной пластичности при депрессии является гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, соответственно, гиперактивность кортикотропин-рилизинг фактора (КТРФ), адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола [44]. Доказательством гиперактивности КТРФ у больных с депрессией является повышение его концентрации в цереброспинальной жидкости у больных, не получающих терапию, и последующая нормализация на фоне клинически эффективной терапии антидепрессантами [17, 33].

Различные мозговые структуры, включая гиппокамп и амигдалу, контролируют активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Глюкокортикоиды циркулирующей крови оказывают влияние на ее активность по механизму обратной связи. Считается, что при аффективных расстройствах нарушается механизм отрицательной обратной связи, благодаря которому тормозится продукция КТРФ и уровень содержания АКТГ и кортизола значительно увеличивается [62].

Большое значение в отсроченном эффекте стресса и нарушении гиппокампальной функции играет КТРФ [20]. Было показано снижение числа рецепторов к КТРФ у депрессивных больных по сравнению со здоровыми [41]. Экспериментально показано, что КТРФ вызывает у животных симптомы, схожие с депрессивными (снижение массы тела, аппетита, сексуальной активности, сна, психомоторное изменение) [42].

Длительное увеличение концентрации глюкокортикоидов может привести к повреждению гиппокампальных нейронов, редукции ветвей дендритов и утрате дендритных синапсов [44]. Кроме того, гиперкортизолемиа может привести к снижению развития новых клеток во взрослом гиппокампе. Повторные стрессы, связанные с развитием депрессивных эпизодов и гиперкортизолемиа, могут снизить порог клеточной смерти в ответ на физиологические (старение) и патологические воздействия.

Однозначно механизм воздействия глюкокортикоидов на гиппокамп пока не ясен. Возможно, идет изменение глутаматергической передачи и нарушение транспорта глутаматы. Было показано, что стрессиндуцированная секреция глутамата в гиппокампе

приводит к атрофии CA3 пирамидных нейронов, и этот эффект блокируется введением NMDA антагонистов [44].

Активно изучается нейротрофическая теория развития депрессии, которая наиболее полно объясняет возникающие при депрессии морфологические изменения в головном мозге. Согласно нейротрофической гипотезе депрессии одну из ведущих ролей в этиологии депрессии играют нейротрофические факторы [52].

Нейротрофины представляют собой регуляторные белки нервной ткани, синтезирующиеся в ее клетках и оказывающие сильное влияние на все процессы в нейронах. Важно также, что нейротрофины оказывают преимущественно локальное действие в месте высвобождения. К нейротрофинам относят фактор роста нервов NGF, фактор роста, выделенный из головного мозга (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3), нейротрофин-4/5 (NT-4/5), нейротрофин-6 (NT-6), нейротрофин-7 (NT-7) [4]. Описана роль нейротрофических факторов в регуляции нейронального роста и дифференциации во время развития и предполагается их важность в пластичности и выживаемости нейронов и глии. Они играют важную роль при развитии любого, в том числе и ишемического поражения нервной ткани. Ими во многом определяется соотношение процессов гибели нервных клеток и репаративных процессов. Благодаря их действию во многом обеспечиваются процессы пластичности нейронов [4]. Любое повреждение ткани мозга приводит к активации механизмов нейропластичности, представляющей собой ответ на патологическое воздействие сохранившихся нейронов и компенсаторно-восстановительные механизмы [36]. Процессы нейропротекции и нейропластичности во многом являются последовательными реакциями.

При ишемическом повреждении недостаток нейротрофинов во многом способствует гибели клеток в области ишемической пенумбры [4]. При недостаточности мозгового кровообращения отмечается активация синаптической пластичности, выраженность которой определяется степенью церебральной ишемии. Наряду с деструктивными изменениями отмечается активация процессов реорганизации сохранившихся функционально активных синапсов, что является компенсаторным механизмом и направлен на поддержание оптимальной межнейронной интеграции [13].

При острой ишемии, как и при других острых соматических заболеваниях, были показаны изменения со стороны эндокринной системы, связанные с реакцией на стресс. Отмечается повышение выработки адренкортикотропного гормона АКТГ в гипофизе и активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, симпатoadреналовая гиперактивность и стимуляция ренин-ангиотензиновой оси. Отмечается угнетение местного воспалительного и аутоиммунного процессов, усиливается цитотоксический эффект катехоламинов, потенцируется развитие оксидантного стресса, индуцируется программа апоптоза [4]. То есть изменения, возникающие при мозговом инсульте и униполярной депрессии, являются очень схожими и могут потенцировать друг друга.

Мозговой нейротрофический фактор BDNF считается наиболее тесно сопряженным с депрессией и стрессом. Точные механизмы стресс-индуцированного снижения регуляторной функции BDNF не известны.

Снижение мозгового нейротрофического фактора отмечается у больных с депрессивными рас-

стройствами, и именно с этим, а также нарушением метаболизма фосфолипидов, Р-субстанции и других нейрокининов, нарушением чувствительности глутаматных рецепторов связывают развитие структурных изменений в головном мозге [18, 46, 59].

Снижение объема гиппокампа может быть следствием нарушения нейрогенеза, который встречается в ответ на острый и хронический стресс [29]. Стресс снижает экспрессию BDNF в гиппокампе посредством активации 5-HT_{2A}-рецепторов [57].

Сейчас доказано, что деструктивные процессы, отмечающиеся на фоне аффективных расстройств, являются частично обратимыми на фоне терапии нейротрофическими и нейропротективными препаратами [8].

Под воздействием антидепрессантов увеличивается выработка BDNF, что приводит к повышению процессов нейрогенеза. Опыты на животных убедительно продемонстрировали, что антидепрессанты способны увеличивать пролиферацию пирамидных клеток в гиппокампе и рост апикальных дендритов, угнетенных вследствие хронического стрессового воздействия и гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Терапия антидепрессантами позволяет восстановить процессы нейрогенеза и нейрональной пластичности [26]. Большой интерес представляет изучение как нейротрофического, так и антиапоптотического влияния антидепрессантов [27].

Механизмы эффективности терапии антидепрессантами до конца не ясны, однако предполагается их воздействие на пластичность нейрональных связей [26]. Депрессия может возникать, когда в ответ на внешние стимулы, такие как стресс, не возникает адаптивная пластичность. Дисфункция адаптивных путей, которые контролируют нейрональную пластичность, может быть основой патогенеза депрессии.

Возможно, антидепрессанты блокируют или делают обратимым стресс-индуцированное снижение экспрессии нейротрофического фактора в лимбической системе и других структурах, вовлеченных в патофизиологию депрессии [53].

Исследования показывают, что индукция BDNF антидепрессантами, по крайней мере, частично опосредуется через CREB, который является необходимым фактором для запуска транскрипции мРНК для BDNF. Длительная терапия антидепрессантами повышает экспрессию BDNF в гиппокампальных и корковых нейронах и может предотвращать стресс-индуцированное снижение экспрессии BDNF, что приводит к повышению гиппокампального нейрогенеза, усилению нейронального спрутинга и предупреждает атрофию [23].

BDNF усиливает экспрессию гена основного антиапоптотического белка bcl-2, подавляющего апоптоз в гиппокампе и височной коре, что также способствует восстановлению и выживанию нейронов.

Было продемонстрировано достоверное снижение уровня BDNF в плазме у больных, не получавших антидепрессанты (17,6 нг/мл; SD 9,6), по сравнению с лечеными пациентами (30,6 нг/мл; SD 12,3; $p=0,001$) и контролем (27,7 нг/мл; SD 11,4; $p=0,002$). Выявлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем BDNF в плазме и общим баллом по шкале депрессии Гамильтона [54].

Антидепрессанты осуществляют защиту гиппокампа от потери нейронов и делают обратимыми стресс-индуцированные атрофические изменения, что подтверждает нейротрофическую теорию депрессии. Однако неясно, какие еще области мозга

также изменяют нейропластичность в ответ на терапию антидепрессантами [45].

Выявленные нарушения нейротрофических факторов при депрессии делают целесообразным использование у этих больных препаратов нейротрофического действия. Механизм действия церебролизина подобен естественным нейротрофическим факторам. При помощи чувствительных иммунологических методов было установлено, что некоторые из этих нейропептидов препарата обладают структурным сходством с рядом нейротрофических факторов. Более того, оказалось, что данное структурное сходство связано с функциональным сходством между нейропептидами церебролизина и естественными нейротрофическими факторами [22]. Основные механизмы действия церебролизина включают антиапоптотическую активность и предотвращение эксайтотоксичности, модуляцию воспалительной реакции, нейтрализацию свободных радикалов, усиление дифференциации нервных клеток и нейрональный спрутинг.

Было показано, что у больных эндогенной депрессией терапевтический эффект сочетанного применения антидепрессантов с церебролизином намного превышает таковой по сравнению с монотерапией антидепрессантами при лечении апато-адинамических депрессий. По сравнению с контрольной группой при назначении антидепрессантов с церебролизином обнаруживается более быстрое (на 1–2 нед) наступление и большая степень выраженности терапевтического эффекта в ходе курсового лечения, лучшая переносимость, более чем в 2 раза меньшая частота побочных явлений у каждого больного, а также «нейтрализующее» влияние церебролизина на психические и сомато-вегетативные побочные эффекты антидепрессантов [11].

Эффективность и безопасность применения сочетания флувоксамина и церебролизина была показана у пациентов с депрессивными расстройствами после инсульта. Продemonстрирована высокая степень эффективности комплексной терапии как депрессивных расстройств, так и тревожных нарушений. Общие астенические проявления нормализовались только в результате комплексной терапии с церебролизином, отмечено более значимое восстановление когнитивных нарушений, особенно улучшение концентрации внимания [9, 10].

При лечении больных на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии церебролизин влиял на настроение больного и снижал тяжесть депрессии, отмечалась значительная стабилизация эмоционального фона больных [15]. Достоверное влияние препарата на балльную оценку по шкале тревоги Спилбергера прослеживалось уже начиная с 7-х суток лечения и достигало статистически достоверного улучшения к 30-м суткам наблюдения. Статистически значимая динамика по шкале депрессии Гамильтона отмечена к 30-м суткам лечения [16].

Таким образом, в настоящее время депрессивные расстройства имеют огромную медицинскую и социальную значимость. Депрессия является серьезным осложнением цереброваскулярной патологии, в значительной степени ухудшающим прогноз и течение основного заболевания. Проведенные исследования показали, что депрессия приводит к нарушениям нейропластичности, что, возможно, служит основой для хронизации процесса и развития когнитивного дефицита. Выявленные нарушения нейротрофических факторов при депрессии делают целесообразным использование у этих больных препаратов нейротрофического действия, однако не-

обходимы дальнейшие исследования возможностей нейротрофической терапии депрессии.

Литература

1. Аведисова А.С. Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6: 6.
2. Боголепова А.Н. Критерии диагностики и прогноза ишемического инсульта (клинико-нейропсихологическое исследование). Докт. дисс. 2003.
3. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Депрессивные расстройства у больных с цереброваскулярной патологией. Методические рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы №35, 2008; 28.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001; 326.
5. Дробижев М.Ю. Распространенность психических расстройств в общемедицинской сети и потребность в психофармакотерапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; 4: 5.
6. Изнак А.Ф. Нейрональная пластичность и терапия аффективных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; приложение № 2.
7. Изнак А.Ф. Нейропластичность и нейропротекция в патогенезе и терапии депрессий. Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2006; 3: 3.
8. Изнак А.Ф. Роль нейрональной пластичности в патогенезе и терапии аффективных расстройств. Энциклопедия депрессий. XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2005, 2–4.
9. Ларикина Т.И., Луканин А.Н., Ужегова И.В., Яковец Ю.Е. Возможности комплексной терапии при реабилитации инсульта. Русский медицинский журнал. 2007 (август); 1155–1157.
10. Ларикина Т., Луканин А., Ужегова И. Коррекция постинсультного психовегетативного синдрома. Врач. 2007; 6: 52–54.
11. Пантелева Г.П., Артюх В.В., Крылова Е.С. и др. Церебролизин как средство оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий. Психиатрия. 2008; 4–6: 70–84.
12. Поздеева Е.А. Гипотеза аффективных расстройств, основанная на нейропластичности. Новый взгляд на терапию депрессии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2007; 9: 1.
13. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга. Омск, 2008.
14. Сорокина И.Б. Постинсультная депрессия. Канд. Дисс. 2003.
15. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (диагностика, клиника, лечение). Дисс док мед наук. 2005.
16. Чуканова Е.И. Хроническая цереброваскулярная недостаточность. Возможности лечения и профилактики инсульта. Фарматека. 2007; 12: 66–71.
17. Arborelius L., Owens M.J., Plotsky P.M., Nemeroff C.B. The role of corticotrophin-releasing factor in depression and anxiety disorders. Journal of endocrinology. 1999; 160: 1–12.
18. Bondy B. Pathophysiology of depression. Dialogues in clinical neuroscience. 2002; 4: 1, 7–20.
19. Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S. Hippocampal volume reduction in major depression. Am J Psychiatry. 2000; 157, 115–117.
20. Brunson K.L., Khan N., Eghbal-Ahmadi M., Baram T.Z. Corticotropin (ACTH) acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotrophin-releasing hormone gene expression. Ann Neurol. 2001; 49: 304–312.
21. Campbell St., Marriott M., Nahmias Cl., MacQueen G.M. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry. 2004; 161: 598–607.
22. Chen H. et al Tropic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. Neurobiology of aging. 2007; 28: 8: 1148–1162.
23. D'Sa C., Duman R.S. Antidepressants and neuroplasticity. Bipolar Disord. 2002 Jun; 4: 3: 183–94.
24. Drevets W.C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. Curr Opin neurobiol. 2001; 11: 240–249.
25. Drevets W.C. Neuroimaging studies of mood disorders. Biol psychiatry. 2000; 48: 813–829.
26. Duman R.S., Malberg J., Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. Biol Psychiatry. 1999 Nov 14; 9: 1181–91.
27. Drzyzga J.R., Marcinowska A., Obuchowicz E. Antiapoptotic and neurotrophic effects of antidepressants: a review of clinical and experimental studies. Brain Res Bull. 2009 Jun 30; 79: 5: 248–57.
28. Frodl T., Meisenzahl E.M., Zetzche T. et al. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. Biol Psychiatry. 2002; 51:708–714.
29. Fuchs E., Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain, regulation and functional implications. Eur J Neurosci. 2000; 12: 2211–2214.
30. Geda Y.E., Knopman D.S., Mrazek D.A. et al. Depression, Apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment. A prospective cohort study. Arch Neurol. 2006; 63: 435–440.
31. Gould E., Tanapat P., McEwen B.S., Flugge G., Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. Proc Nat Acad Sci USA. 1998; 95: 3168–71.
32. Hamidi M., Drevets W.C., Price J.L. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. Biol Psychiatry. 2004; 55: 563–569.
33. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. J Affect Disord. 2001; 62: 77–91.
34. Jacobsen J.St., Reinhart P., Pangalos M.N. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in alzheimer's disease. The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2005 October; 2: 612–626.
35. Kanner A.M., Barryb J.J. The impact of mood disorders in neurological diseases: should neurologists be concerned? Epilepsy & Behavior. 2003; 4: Suppl. 3: 3–13.
36. Marrone D.F., Le Bouillier J.C., Petit T.L. Changes in synaptic ultrastructure during reactive synaptogenesis in the rat dentate gyrus. Brain Research. 2004; 1005: 124–136.
37. McEwen B. Stress and hippocampal plasticity. Curr opin neurobiol. 1999, 5, 205–216.
38. Modrego P.J., Ferrández J., Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type. A prospective cohort study. Arch Neurol. 2004; 61: 1290–1293.
39. Musselman D.L., Betan E., Larsen H., Phillips L.S. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. Biol Psychiatry. 2003; 54: 317–329.
40. Musselman D.L., Marzec U.M. Manatunga A. et al Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry. 2000; 57: 875–882.
41. Nemeroff C.B., Owens M.J. Treatment of mood disorders. Nat Neurosci. 2002; 5: Suppl: 1068–1070.
42. Nemeroff C.B. Recent advances in the neurobiology of depression. Psychopharmacol Bull. 2002; 36: Suppl 2: 6–23.
43. Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Wei J. et al Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. Biol Psychiatry. 1999; 45: 1085–1098.
44. Sapolsky R.M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch gen psychiatry. 2000; 57: 925–935.
45. Sairanen M., O'Leary O.F., Knuutila J.E., Castrén E. Chronic antidepressant treatment selectively increases expression of plasticity-related proteins in the hippocampus and medial prefrontal cortex of the rat. Neuroscience. 2007 Jan 5; 144: 1: 368–74.
46. Shakesby A.C. et al Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. J Neurosci. 2002; 22: 3638–44.
47. Sheline Y.I., Barch D.M., Donnelly J.M. et al. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. Biol Psychiatry. 2001; 50: 651–658.
48. Sheline Y.I., Gado M.H., Price J.L. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. Neuroreport. 1998; 9: 2023–2028.
49. Sheline Y.I. Sanghavi M., Mintun M.A., Gado M.H. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci. 1999; 19: 5034–5043.

50. Sheline Y.I., Wang P., Gado M.H., Csernansky J.G., Vannier M.W. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 3908–3913.

51. Sheline Y.I., Price J.L., Vaishnavi S.N. et al. Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-Life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 524–532.

52. Shirayama Y., Chen A.C., Nakagawa S. et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci*. 2002; 22: 3251–3261.

53. Schmidt H.D., Banasr M., Duman R.S. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades drug. *Discov Today Ther Strateg*. 2008; 5: 3: 151–156.

54. Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N., Koike K., Komatsu N., Kumakiri C., Nakazato M., Watanabe H., Shinoda N., Okada S., Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003 Jul 1; 54: 1: 70–5.

55. Steffens D.C., Bosworth H.B., Provenzale J.M., MacFall J.R. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depress Anxiety*. 2002; 15: 23–28.

56. Taylor W.D., MacFall J.R., Payne M.E., McQuoid D.R., Steffens D.C., Provenzale J.M., Krishnan K.R. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiatry Res*. 2005; 139: 1–7.

57. Vaidya V.A., Terwilliger R.Z., Duman R.S. Role of 5-HT_{2A} receptors in the down regulation of BDNF by stress. *Neurosci Lett*. 1999; 287: 1–4.

58. von Gunten A., Fox N.C., Cipolotti L., Ron M.A. A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000; 12: 493–498.

59. Wayne D.C. Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues in clinical neuroscience. Neuroplasticity*. 2004; 6: 199–216.

60. Whyte E.M., Mulsant B.H., Vanderbilt J. et al. Depression after stroke: a prospective epidemiologic study. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 774–778.

61. Wilson R. S., Barnes L. L., Mendes de Leon C. F. et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002; 59: 364–370.

62. Young E.A., Haskett R.F., Murphy-Weinberg V., Watson S.J., Akil H. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48: 693–9.