

СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ И НЕЙРОНАЛЬНАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСИХИЧЕСКИХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

© А.В. Мартюшев-Поклад, Т.А. Воронина

НПФ «Материа Медика Холдинг»; НИИ фармакологии РАМН, Москва

Ключевые слова

стресс-лимитирующие системы, ГАМК-ергическая система, нейрональная пластичность, тревожные состояния, депрессии, алкоголизм, алкогольная абстиненция, инсульт, нейродегенерация, патогенез

Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2003. — Т. 2. — № 4. — С. 15–25.

Нейробиологической основой большинства патологических синдромов при важнейших психических и неврологических расстройствах является дисбаланс процессов дезадаптации и естественных механизмов адаптации ЦНС к повреждающим воздействиям. Общей нейробиологической составляющей тревожных состояний, алкогольного абстинентного синдрома, острого периода инсульта является дефицит эндогенных стресс-лимитирующих систем (прежде всего ГАМК-ергической системы). Хроническая дизрегуляция процессов нейрональной пластичности играет важную роль при нейродегенеративных заболеваниях, сосудистых деменциях, аддикциях. Депрессии в своем патогенезе объединяют оба вида регуляторных нарушений. Общность звеньев патогенеза указанных состояний определяет перспективность поиска новых средств для их фармакологической коррекции среди веществ, способных регулировать как состояние стресс-лимитирующих систем, так и нейрональной пластичности. Благодаря стресс-лимитирующим и нейромодулирующим функциям в ЦНС ГАМК-ергическая система остается важнейшей «точкой приложения» для фармакологического воздействия и поиска новых нейро- и психотропных препаратов. Перспективной «мишенью» фармакологической коррекции при тревожных расстройствах и депрессиях представляется кортиколиберин, а при нейродегенеративных заболеваниях — система нейротрофинов. Библ. 102 назв.

Нейробиологические исследования последних лет показывают, что в патогенезе наиболее социально значимых психических расстройств (тревожные и аддиктивные состояния, депрессии) [14, 67] и неврологических заболеваний (инсульт, деменции различного происхождения) [8, 12, 63, 67], различных по этиологии,

клиническим проявлениям и течению, участвуют общие механизмы, которые включаются при адаптации и дезадаптации ЦНС к острым и хроническим повреждающим воздействиям [10].

К числу универсальных патологических процессов в ЦНС, запускаемых острыми повреждающими воздействиями, в том числе поведенческим и эмоциональным стрессом, относится недостаточность эндогенных стресс-лимитирующих систем и дисбаланс процессов возбуждения и торможения в ЦНС в пользу возбуждения [15, 18].

В индукции тревожных состояний участвуют как средовые (ситуативные), так и конституциональные (физиологические, наследственные) факторы, а ключевым патогенетическим звеном этого заболевания является дисбаланс эндогенных анксиогенных и анксиолитических систем [17, 80]. Показано, что при тревожных состояниях в ЦНС снижается порог тревожного реагирования, что сопровождается изменением уровня нейрональной активности и преобладанием синаптической передачи с участием возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат), прежде всего — через NMDA-рецепторы. С другой стороны, при тревоге наблюдается торможение ГАМК-ергической передачи в ЦНС и как следствие — превышение возбуждения над торможением (неадекватное ситуации, а поэтому дезадаптивное) [80]. При этом установлено, что повышенная конституциональная тревожность обусловлена прежде всего недостаточной активностью ГАМК-ергической системы, а у пациентов с паническими атаками выявлен наследственный дефект ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса [94].

Наряду с ГАМК- и глутаматергическими системами в анксиогенезе принимают участие серотонинергическая и адренергическая передача, система эндогенных опиоидов, кортикотропин-рилизинг гормон (CRH, кортиколиберин), холецистокинин, субстанция Р, нейропептид Y и ряд других пептидов [13, 18, 25]. На этой основе ведется широкий поиск новых анксиолитических средств, однако лишь некоторые из них (мексидол, афобазол, буспирон) были внедрены в широкую клиническую практику [4]. В лечении тревожных расстройств доказана высокая клиническая эффективность ряда антидепрессантов [11].

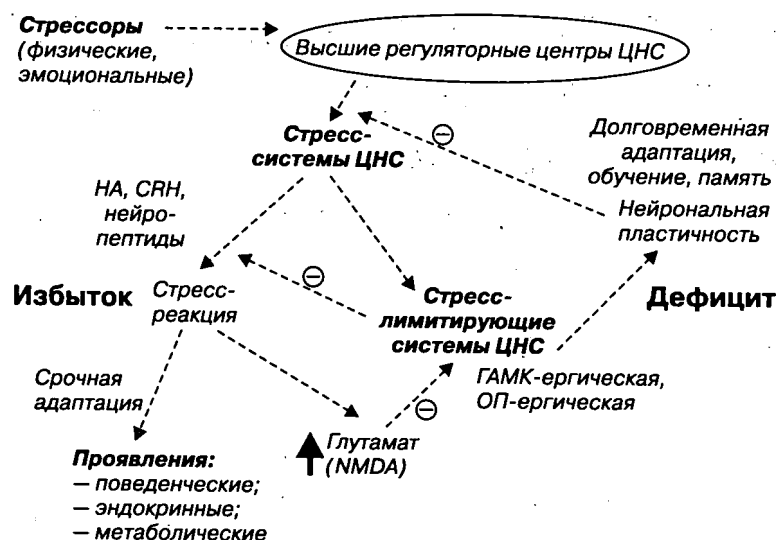


Рис. 1. Некоторые ключевые факторы патогенеза тревожных состояний:

Варианты течения тревожных состояний: генерализованное тревожное расстройство; паническое расстройство; фобии; навязчивые состояния; посттравматическое стрессовое расстройство; тревога при органическом заболевании/применении психоактивных веществ

ОП — опиоиды; НА — норадреналин; CRH — кортиколиберин; ---> естественные связи; ⊖ угнетение

На рис. 1 представлены некоторые ключевые факторы патогенеза тревожных состояний.

Эмоциональные, физические и др. стрессоры вызывают активацию высших регуляторных центров ЦНС с вовлечением центральных стресс-систем ЦНС (в первую очередь — кортиколиберина и катехоламинергических систем) и процессов долговременной адаптации к стрессору (обучения и памяти) [18, 25]. Естественным механизмом отрицательной обратной регуляции центральных стресс-систем являются стресс-лимитирующие системы ЦНС, представленные, в первую очередь, ГАМК-ергической и опиоидергической системами: в частности, активация ГАМК-ергической системы снижает секрецию кортиколиберина в гипоталамусе [36]. Биологический смысл стресс-реакции, развивающейся в результате активации стресс-систем, заключается в срочной адаптации организма к стрессору. Адекватное включение стресс-лимитирующих систем способствует не только ограничению стресс-реакции, но и усилению нейронной пластичности. Нейронная пластичность — универсальный механизм адаптации в ЦНС — заключается в способности нейронов к изменению обмена нейромедиаторов, экспрессии и чувствительности рецепторов, образованию синаптических контактов, регенерации отростков и другим адаптивным перестройкам [20, 66, 92]. Тревожные состояния характеризуются избыточной стресс-реакцией на неадекватные раздражители. При различных вариантах течения тревожных состояний можно предполагать преобладание в патогенезе того или иного фактора: гиперсекреции CRH (тяжелый или хронический стресс), нарушения процессов нейронной пластичности, обучения и памяти (органическое заболевание, аддитивное рас-

стройство), конституциональной недостаточностью ГАМК-ергической системы (панические расстройства). При тревожных состояниях может возникать патологический круг в связи с гиперактивацией глутаматергической нейротрансмиттерной системы и реципрокного угнетения ГАМК-ергической системы [49, 90].

Таким образом, центральным звеном патогенеза тревожных состояний является дисбаланс стресс-систем и стресс-лимитирующих систем. Этот дисбаланс возникает как в условиях дезадаптации при стрессе, так и хронической нейродезадаптации — ключевого звена аддитивных состояний, в том числе алкоголизма.

Как известно, алкогольная зависимость сопровождается как непосредственным хроническим изменением функций отдельных медиаторных систем (дофаминергической, серотонинергической, адренергической, глутаматергической, ГАМК-ергической и др.), так и нарушением взаимоотношений между нейромедиаторными системами ЦНС [1, 2, 24, 76, 99].

Нейробиологические механизмы становления алкогольной зависимости различны, причем разные психофизиологические паттерны алкоголизма ассоциируются с преобладанием одного из трех видов дисрегуляции в медиаторных системах [99]. Так, при влечении как поиске «награды» преобладает дофаминергическая / опиоидергическая дисрегуляция; при зависимости как способе снятия напряжения может преобладать нарушение равновесия между ГАМК-ергическими и глутаматергическими процессами; навязчивое влечение к алкоголю на нейробиологическом уровне обусловлено прежде всего серотонинергическим дефицитом. При хронической алкоголизации происходят выраженные нарушения процессов обучения и памяти в гиппокампе, при этом стра-

дают преимущественно ГАМК- и холинергические процессы — это может определять как когнитивные расстройства, так и депрессии при алкоголизме [85]. На рис. 2 представлена схема, отражающая вовлечение различных нейромедиаторных систем в процесс нейродезадаптации при хроническом алкоголизме. Благодаря наличию регуляторного влияния ГАМК-ергической системы на большинство нейромедиаторных систем ЦНС [28, 38, 40, 50, 51] и важнейшей роли ГАМК в нейрональной пластичности [101] именно ослабление ГАМК-ергической передачи при хроническом потреблении алкоголя может быть одним из общих звеньев в хронической нейродезадаптации при алкоголизме [2, 54]. Перечисленные функции ГАМК-ергической системы, возможно, определяют клиническую эффективность ГАМК-миметических средств (в частности, баклофена — агониста ГАМК_B рецептора) в лечении алкогольной зависимости [27].

Несмотря на разнородность механизмов самой аддикции, синдром отмены алкоголя (алкогольный абстинентный синдром — ААС) имеет общие клинические проявления и патогенез при разных психофизиологических вариантах алкоголизма. На рис. 3 представлена роль стресс-реакции в патогенезе ААС. Стрессором при ААС является отмена алкоголя, приводящая к нарушению гомеостаза в ЦНС. Хроническая дисрегуляция нейромедиаторных систем и нейродезадаптация, обусловленные хроническим введением алкоголя, создает предпосылки для дефицита естественных стресс-протекторных (нейрональная пластичность) и стресс-лимитирующих механизмов.

Клиническую картину ААС определяют поведенческие, эндокринные, метаболические проявления стресс-реакции и существующие хронические нарушения в нейромедиаторных системах.

В условиях отмены алкоголя неконтролируемая стресс-реакция, срыв равновесия между угнетающими (ГАМК) и стимулирующими медиаторами (глутамат, норадреналин и др.), дефицит ГАМК-ергической передачи и преобладание NMDA-передачи определяет практически все клинические проявления алкогольной абстиненции (как психопатологические, так и соматовегетативные) [38, 95]. Именно поэтому ГАМК-миметики (прежде всего бензодиазепины) давно, широко и успешно используются для лечения алкогольной абстиненции [61]. Среди новых препаратов для лечения алкогольной абстиненции и профилактики рецидивов при алкоголизме следует отметить акампрокат (ацетилгомотауринат кальция) — препарат, восстанавливающий относительный дефицит ГАМК-ергической передачи и являющийся непрямым антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов [53, 59], а также отечественные препараты мексидол [3] и пропротен [6].

Депрессивные состояния, являющиеся наиболее частой формой психической патологии у пациентов, обращающихся за медицинской помощью [23], имеют сложный и не вполне выясненный патогенез. Дисбаланс в обмене нейромедиаторов — прежде всего нарушение функции серотонинергической и норадренергической нейротрансмиссии в специфических структурах мозга, ответственных за регуляцию эмоциональной



Рис. 2. Нейродезадаптация в нейромедиаторных системах при алкоголизме
ДА — дофаминергическая; НА — норадренергическая; АХ — ацетилхолинергическая

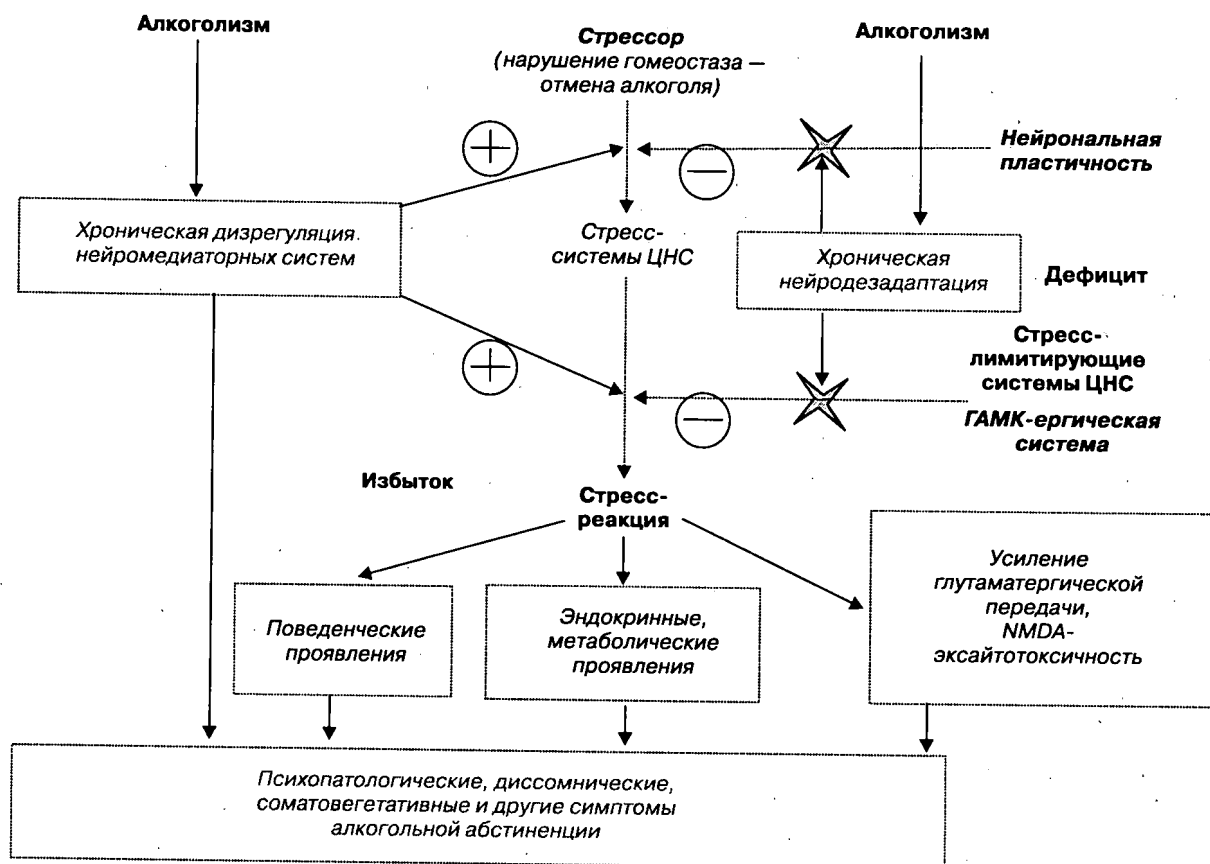


Рис. 3. Стресс-реакция и патогенез алкогольной абстиненции

→ — естественные связи; X — блок

сферы, — определяет совокупность клинических проявлений депрессивных состояний [41, 52, 75]. С учетом современных нейробиологических представлений, в нарушение функций соответствующих нейронов, в становление и развитие депрессии вносит вклад как дефицит эндогенных стресс-лимитирующих систем (в частности, анксиолитической), так и нарушение нейрональной пластичности и нейродегенеративные процессы [44, 57, 60, 75, 77].

Дефицит активности анксиолитических систем является общим для патогенеза депрессий и тревожных состояний. При этом экспрессия кортиколиберина — ключевого регулятора адаптации организма в условиях стресса [81] — значительно повышается при депрессии [102]. Кортиколиберин модулирует активность серотонинергической системы: гиперсекреция CRH приводит к снижению выработки серотонина в ядрах продолговатого и среднего мозга и его высвобождения в подкорковых ядрах [75, 87, 88]. Снижение серотонинергической передачи при длительном стрессе и депрессиях связано и с изменением в экспрессии серотониновых рецепторов [78].

ГАМК-ергическая система является модулятором как выработки CRH в гипоталамусе [33, 36, 72], так и активности серотонинергических нейронов в *nucleus raphe* среднего мозга [28, 31, 93]. Видимо, поэтому не только тревога, но и депрессия сопровождаются вы-

раженным или хроническим ГАМК-ергическим дефицитом. Кроме того, хорошо известна высокая коморбидность депрессий и тревожных состояний [32, 56], а склонность к депрессивным реакциям характеризуется сниженной чувствительностью ГАМК_A-рецепторов к ГАМК [65].

Важная роль в развитии депрессий и действии антидепрессантов отводится гиппокампу. Установлено, что эта структура головного мозга, участвующая в механизмах обучения и памяти, при хроническом стрессе и депрессиях подвергается нейродегенеративным изменениям, сходным с теми, что развиваются при хронической ишемии [44, 60]. Таким образом, патогенез депрессий включает как серотонинергический, норадренергический и ГАМК-ергический дефицит, так и нейродегенерацию.

Обозначенные выше некоторые ключевые звенья патогенеза депрессий представлены на рис. 4.

Основные пусковые факторы депрессий — хронический стресс и нейродегенеративные изменения в ЦНС — вызывают, с одной стороны, дефицит эндогенных стресс-лимитирующих систем и гиперпродукцию кортиколиберина, а с другой, — сопровождаются нарушением функциональной и структурной нейрональной пластичности. Длительное нарушение нейрональной пластичности при депрессиях затрагивает прежде всего эмоциогенные структуры ЦНС (серотонин- и

норадренергические) и гиппокамп, и сопровождается нейродегенеративными изменениями и функциональной недостаточностью. Клинические проявления хронического дефицита различных нейромедиаторных систем при депрессии включают аффективные нарушения, психическую и двигательную заторможенность, разнообразные соматовегетативные расстройства. Хронический дефицит стресс-лимитирующих систем ведет к развитию тревожных состояний, часто наблюдаемых при депрессиях.

Прогресс в представлениях о патогенезе депрессий позволил по-новому взглянуть на терапевтические возможности и некоторые аспекты механизма действия антидепрессантов. Выявлено, что молекулярные механизмы, лежащие в основе эффектов классических антидепрессантов, связаны с восстановлением функциональной и структурной пластичности мозга. При этом антидепрессанты могут влиять на активность передачи и экспрессию рецепторов нейромедиаторов: в частности, флуоксетин снижает экспрессию пресинаптических 5-HT_{1B} рецепторов в серотонинергических нейронах [79]. Вве-

дение антидепрессанта имипрамина способствует регенерации кортикальных НА-ергических аксонов, дегенерация которых характерна для стресс-индуцированной депрессии [58]. При лечении антидепрессантами (в частности, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина) происходит активация в клетке некоторых киназ [86] и усиление цАМФ-зависимого каскада трансдукции сигнала в нейронах [97]. Восстановление трансдукции сигнала, нарушенной при депрессиях [34], может оказывать многостороннее модулирующее действие на синаптическую передачу, характерное для антидепрессантов.

Действие антидепрессантов (трициклических, ингибиторов моноаминоксидазы, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) распространяется и на ГАМК-ергическую систему. Они способны непосредственно модулировать ГАМК-ергическую передачу, опосредованную ГАМК_A-рецепторным комплексом, в том числе повышать чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК [65] и модулировать ГАМК-зависимую хлорную проницаемость мембран [64].

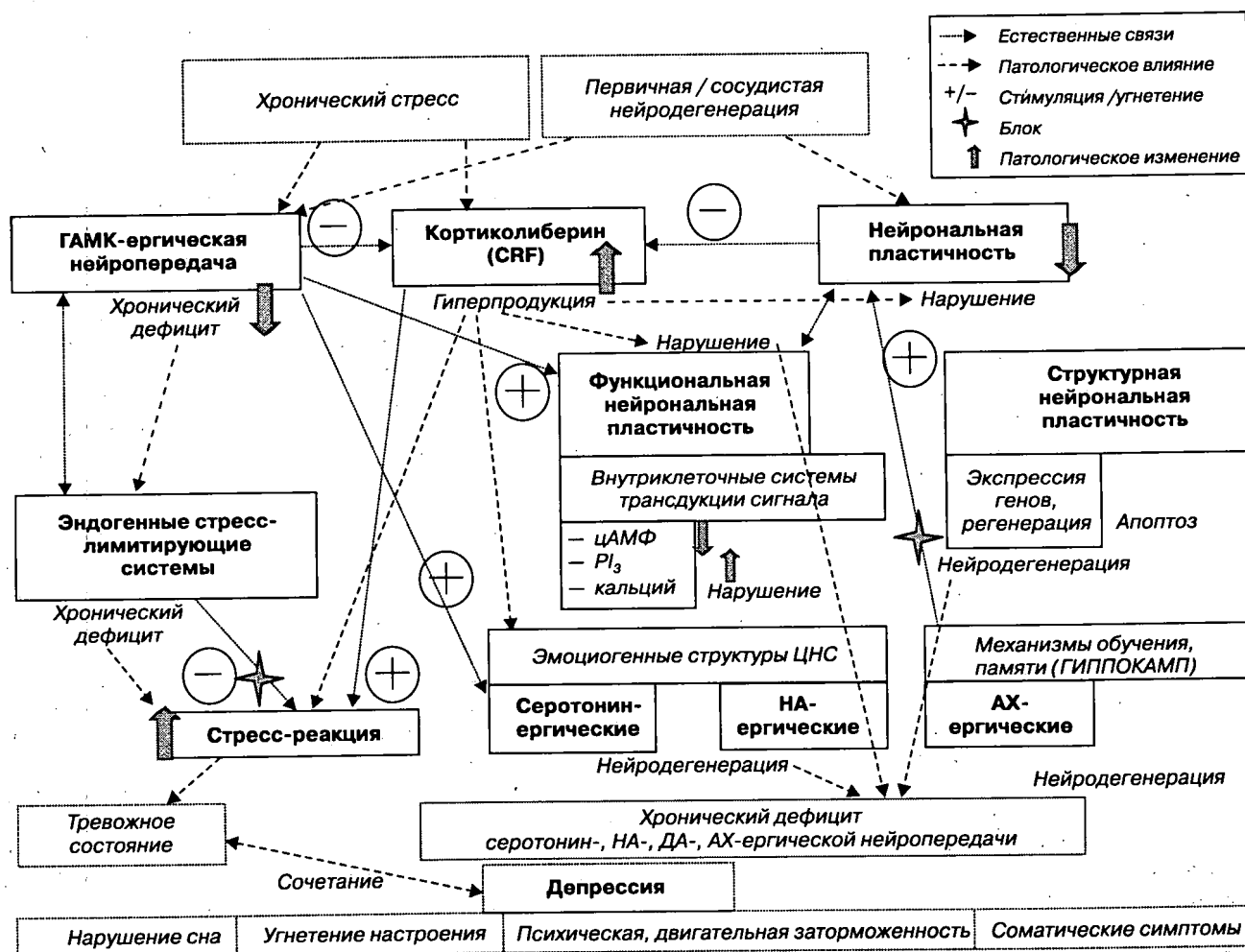


Рис. 4. Нейронная пластичность и стресс-лимитирующие системы в патогенезе депрессий

→ — естественные связи; --- — патологическое влияние; +/- — стимуляция / угнетение; ✱ — блок; ↑ — патологическое изменение.

Следствием этого повышения эффективности ГАМК-ергической передачи является снижение плотности ГАМК_A-рецепторов на соответствующих клетках [42]. В эффекты антидепрессантов (дезипрамина) могут быть вовлечены и ГАМК_B рецепторы [74]. Кроме того, анксиолитическое действие антидепрессантов (фенелзина) может быть обусловлено повышением выработки ГАМК в ЦНС [83].

Введение антидепрессанта (тианептин) предотвращает вызванные стрессом метаболические изменения и дистрофию гиппокампа [37]. Хроническое введение антидепрессантов усиливает экспрессию в нейронах гиппокампа и коры нейротрофина BDNF и препятствует стресс-индуцированному снижению его экспрессии. Возможно, лечение антидепрессантами может предотвращать или устранять атрофию и повреждение нейронов гиппокампа за счет повышенной экспрессии факторов роста и выживания, таких как BDNF [97]. Таким образом, лечение антидепрессантами может быть эффективным именно благодаря стимуляции длительных адаптивных изменений в нейрональных системах.

Естественным стресс-протекторным механизмом в ЦНС служит обучение — индуктор процессов нейрональной пластичности [26]. Это справедливо и для депрессий: чувствительность серотонинергических нейронов к ингибирующему действию CRH при стрессе снижается в результате процессов обучения [87]. Поэтому регуляторное воздействие на естественные механизмы нейрональной пластичности представляется при депрессиях обоснованным и перспективным.

Нейрональная пластичность — универсальный механизм адаптации ЦНС к стрессорам и хроническим повреждающим факторам. Она заключается в приспособительных изменениях в нейронах в обмене нейромедиаторов, экспрессии и чувствительности рецепторов, в образовании синаптических контактов, регенерации отростков и других адаптивных перестройках [20, 66, 92]. Срыв (недостаточность) нейрональной пластичности, обусловленный чрезмерным повреждающим воздействием (в том числе стрессом) или конституциональными факторами, обычно сопровождается нейродегенерацией [44, 58]. Именно нейродегенеративные изменения являются общим звеном патогенеза таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, сосудистые (постинсультные) деменции, паркинсонизм, деменции при хронических интоксикациях и аддикциях (в том числе при алкоголизме) [35, 45, 84]. Заболевания, обусловленные нейродегенерацией, имеют в клинической картине как общие черты (когнитивный дефицит, нарушения сна, симптомы тревоги и/или депрессии и др.), так и особенности, связанные с избирательным поражением той или иной нейромедиаторной системы [70, 91].

Развитие нейродегенерации (нейрональной дисфункции и атрофии) связано с нарушением равновесия между двумя процессами: дистрофическими и апоптотическими изменениями в нейронах и глии в результате хронической ишемии, воспаления или интоксикации, с одной стороны, и регенерацией, адап-

тивными метаболическими и пластическими изменениями, необходимыми для выживания дифференцированных клеток, с другой стороны [68, 69]. Первая группа процессов может иметь специфические морфологические черты (например, накопление бета-амилоида и формирование специфических бляшек при болезни Альцгеймера), однако механизмы апоптоза нейронов и глии при различных нейродегенеративных заболеваниях однотипны. Вторая группа процессов в значительной степени зависит от нейротрофической «поддержки» — эндогенных нейротрофических факторов [39, 71]. Нейропластические механизмы во многом зависят от нейроглиального взаимодействия и выработки глией нейротрофических факторов [29, 43, 71]. При этом нейротрофины способствуют сопряжению информационных (синаптических) и пластических процессов в нейронах, что усиливает интеграцию нейронных сетей и повышает эффективность их работы [48]. Дефицит выработки, связывания или передачи сигнала от эндогенных нейротрофинов возможен не только при нейродегенерации [82, 89], но и при аддиктивных расстройствах [76].

Важно подчеркнуть, что изменения в нейронах, происходящие в ходе естественных процессов обучения (это показано на модели длительной посттетанической потенциации — ДПТП), сопровождаются повышением устойчивости к повреждающим воздействиям (гипоксии) [26]. Поэтому при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, восстановительный период инсульта и др.), хронических интоксикациях (алкоголизм) и аддиктивных расстройствах перспективным представляется терапевтическое воздействие на молекулярные мишени и процессы, одновременно регулирующие синаптическую пластичность (процессы обучения и памяти) и определяющие устойчивость нейронов (и ЦНС в целом) к хроническим повреждающим воздействиям. Суммируя данные ряда обзоров, можно сделать вывод, что этой мишенью являются цитокины [73, 100] и эндогенные нейротрофины — в частности, BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), NGF (*nerve growth factor*), белок S100b, GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*) и др. Воздействие на систему цитокинов и нейротрофинов в ЦНС можно рассматривать как до сих пор неиспользованный и перспективный подход к лечению нейродегенеративных заболеваний.

При нейродегенеративных заболеваниях отмечается выраженный дисбаланс нейромедиаторных систем (холин- и дофаминергической, глутамат- и ГАМК-ергической и др.). В связи с этим в последние годы разрабатываются вещества, восстанавливающие этот дисбаланс путем воздействия на стимулирующие и тормозные процессы, и, в частности, оказывающие модулирующее и регулирующее влияние на NMDA, AMPA и ГАМК-рецепторы (ампалекс, D-циклосерин, мемантин и др.).

Таким образом, при нейродегенерации различные повреждающие факторы (острая или хроническая ишемия, аутоиммунное воспаление, хроническая ин-

токсикация и др.) индуцируют апоптоз нейронов и глии. Недостаточная выработка нейротрофинов и дегенеративные изменения в нейронах сопровождаются нарушением нейрональной пластичности. Снижение нейрональной пластичности приводит к функциональному дефициту различных нейромедиаторных систем (в том числе ГАМК-ергической — стресс-лимитирующей), от преимущественного поражения которых и зависит спектр клинических проявлений заболевания. В свою очередь, хронический стресс, обусловленный функциональной или социальной дезадаптацией в результате болезни, запускает патологический круг, который усугубляет течение заболевания. Это подчеркивает потребность в лечении, направленном на восстановление естественных стресс-протекторных и стресс-лимитирующих механизмов ЦНС.

Стресс-реакция на клеточном, тканевом и (в меньшей степени) системном уровнях является важным патогенетическим звеном и в развитии ишемического и геморрагического инсульта [21, 62]. При острой ишемии ткани мозга необратимые изменения непосредственно в зоне прекращения кровотока происходят в течение 3–6 ч, и успех лечения (ограничение очага инфаркта) зависит от воздействия на каскад процессов, происходящих в зоне «полутени» (*penumbra*). В настоящее время установлены некоторые причинно-следственные связи этих событий, вызванных острой ишемией мозговой ткани [9, 21, 46, 62]: нарушение окислительного фосфорилирования — синтез АТФ; ацидоз, нарушение энергозависимого трансмембранного транспорта ионов, аноксическая деполяризация плазматической мембраны; высвобождение глутамата из пресинаптических терминалей, открытие потенциалзависимых кальциевых каналов; стимуляция входа кальция в клетку через NMDA-рецепторы, и входа натрия (усиление деполяризации) — через AMPA-рецепторы, что приводит к шоковому накоплению кальция в митохондриях, цитотоксическому отеку клетки; активация свободнорадикальных процессов, кальций-зависимая активация NO синтазы (синтез NO-радикалов), фосфолипазы A₂, кальций-зависимых протеаз; перекисное окисление липидов, накопление метаболитов арахидоновой кислоты, выход из митохондрий цитохрома C, активация генов цитокинов; индукция воспаления, запуск апоптоза, деградация ДНК, цитоскелета. Все указанные события растянуты во времени, что создает предпосылки для нейропротективной фармакотерапии в условиях, когда невозможно в ранние сроки восстановить кровоток.

С учетом ключевых звеньев каскада событий при ишемической гибели нейронов, важнейшими «мишенями» нейропротекторов являются: глутаматергическая «эксайтотоксичность» (антагонисты глутамата и NMDA-рецепторов, ГАМК-миметики, глицин); регуляция внутриклеточного ионного гомеостаза — блокаторы кальциевых каналов (нимодипин и др.); винпоцетин; ограничение свободнорадикальных процессов — антиоксиданты (мексидол, токоферол, унитиол и др.); индукция эндогенных нейротрофических и нейропротективных факторов — низкомолекулярные нейропеп-

тиды (семакс), церебролизин; восстановление интеграции нейронных систем; восстановление энергетического и пластического метаболизма нейронов — ноотропы (пирацетам, пикамилон), мексидол, церебролизин, альфа-глицерилфосфорилхолин (глиатилин) [7, 9, 21].

Перспективным направлением интенсивной фармакотерапии инсультов в целях первичной нейропротекции является восстановление ГАМК-ергической передачи, значительно сниженной при ишемии. В ранние сроки инсульта восстановление активности этой важнейшей стресс-лимитирующей системы может способствовать уменьшению глутаматной эксайтотоксичности, так как ГАМК и глутамат находятся в отрицательных реципрокных взаимоотношениях [49, 90]. Кроме того, ГАМК-ергическая система (преимущественно через ГАМК_A-рецепторный комплекс) участвует в регуляции кровотока в микрососудистом русле ткани головного мозга, способствуя тонической вазодилатации [47, 98]. Поэтому восстановление ГАМК-ергической передачи при ишемическом повреждении может способствовать и восстановлению кровотока, и улучшению кровоснабжения через коллатеральное русло [16]. Однако в настоящее время в клинической практике показана эффективность бензодиазепинов лишь при инсультах, осложненных судорожным синдромом [96].

Таким образом, генерализованный или локальный дефицит ГАМК-ергической передачи является не только общим звеном в патогенезе тревожных состояний, алкогольной абстиненции и инсульта, но и служит важнейшей и/или перспективной мишенью фармакотерапевтического воздействия при этих заболеваниях.

Представленное обсуждение механизмов развития ряда психических расстройств и неврологических заболеваний выявляет особую роль, которую играет в них недостаточность ГАМК-ергической нейропередачи. В связи с этим еще раз суммируем основные функции ГАМК-ергической системы в ЦНС (рис. 5).

ГАМК-ергическая система является (наряду с опиоидной и NO-системами) ключевым компонентом центральной стресс-лимитирующей системы, ограничивающей стресс-реакцию. При этом ГАМК играет важную роль как в регуляции выработки кортиколиберина — центрального гипоталамического фактора стресс-реакции [25, 36], так и на синаптическом уровне определяет силу процессов торможения в ЦНС. Кроме того, ГАМК-ергическая система выполняет функцию нейромодуляции, регулируя активность других нейромедиаторных систем (серотонинергической, глутаматергической, холинергической и др.) и модулятором нейрональной пластичности (адаптивной изменчивости) [101]. Именно поэтому регуляторное воздействие на ГАМК-ергическую систему остается одним из наиболее перспективных направлений в психофармакологии.

Таким образом, механизмы адаптации и дезадаптации ЦНС при повреждающих воздействиях объединяют и определяют течение таких разнородных синдромов как, с одной стороны, тревожные состояния, алкогольный абстинентный синдром, острый период

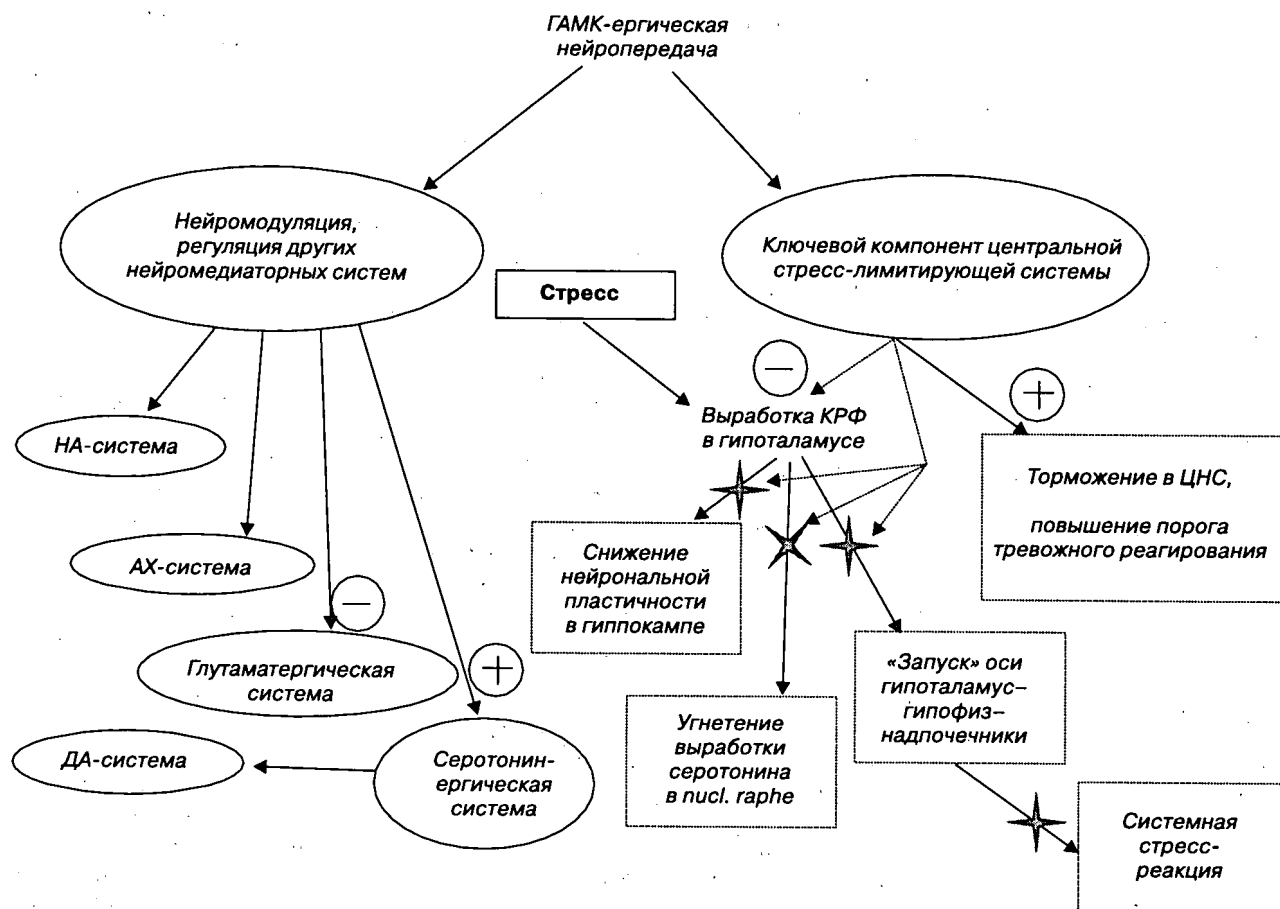


Рис. 5. ГАМК-ергическая система в нейромодуляции и стресс-реакции

→ — регуляторное влияние; +/- — стимуляция/угнетение; X — блок

инсульта (острый дефицит эндогенных стресс-лимитирующих систем), а с другой, — нейродегенеративные заболевания, сосудистые деменции, аддикции (хроническая дисрегуляция процессов нейрональной пластичности). Депрессии в своем патогенезе объединяют оба вида регуляторных нарушений. Вероятно, средство, способное регулировать как состояние стресс-лимитирующих систем, так и нейрональную пластичность, могло бы претендовать на универсальную эффективность при широком спектре неврологических и психических расстройств.

Литература

1. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез) // Лекции по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. — М.: Нолидж, 2000. — С. 16–40.
2. Бородин Л.Е., Тюренков И.Н., Ковтун В.В. Хроническая алкоголизация и ГАМК-ергическая система // Эксперим. и клин. фармакол. — 2002. — № 3. — С. 75–79.
3. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия // Психофармакол. биол. наркол. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 2–12.
4. Воронина Т.А., Середин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Эксперим. и клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4–17.
5. Гофман А.Г. Клиническая наркология. — М.: Миклош, 2003. — 215 с.
6. Гофман А.Г., Пятницкая И.Н., Валентик Ю.В. и др. Препарат «Пропротен-100» в купировании алкогольного абстинентного синдрома // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 2003. — Прил. 1. — С. 86–90.
7. Гусев Е.И. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 60–63.
8. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2003. — Вып. 9 (прил. Инсульт). — С. 3–7.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // Атмосфера. Нервные болезни. — 2002. — № 1. — С. 3–7.
10. Дисрегуляторная патология / Под ред. Г.Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — 632 с.
11. Доказательная медицина. Ежегодный справочник (пер. с англ.). — М.: Медиа Сфера, 2002. — 1400 с.
12. Калын Я.Б., Браун А.Л. Деменции альцгеймеровского типа: эпидемиология и факторы риска // Психиатр. и психофармакотерап. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 7–10.
13. Козловский В.Л. От патогенеза тревоги к применению анксиолитиков // Психиатр. и психофармакотерап. — 2002. — Т. 4. — № 2. — С. 51–54.

14. Кошкина Е.А. Эпидемиология алкоголизма в России на современном этапе // Психиатр. и психофармакотерап. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 89–91.
15. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М.: Нурохиа Medical Ltd, 1993. — 331 с.
16. Мирзоян Р.С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков // Эксперим. и клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 53–56.
17. Нуллер Ю.Л. Тревога и ее терапия // Психиатр. и психофармакотерап. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 46–48.
18. Пшенникова М.Г. Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям // Дизрегуляторная патология / Под ред. Г.Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — С. 307–328.
19. Раевский К.С. Антидепрессанты: нейробиохимические аспекты механизма действия // Психиатр. и психофармакотерап. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 162–166.
20. Силькис И.Г. Универсальный постсинаптический механизм пластичности в стриатуме, неокортексе, гиппокампе и мозжечке // Росс. Физиол. Ж. им. И.М. Сеченова. — 2000. — Т. 86, № 5. — С. 519–531.
21. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии // Ж. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 2003. — Вып. 9 (прил. Инсульт). — С. 20–25.
22. Смулевич А.Б., Дробизhev М. Ю. Депрессии при соматических заболеваниях (диагностика и лечение) // РМЖ. — 1996. — Т. 4, № 1. — С. 4–10.
23. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 256 с.
24. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Подкрепляющие системы мозга: локализация, нейробиохимическая организация, участие в формировании зависимости от психостимуляторов // Психофармакол. биол. наркол. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 13–26.
25. Шалапина В.Г., Ракицкая В.В., Рыбникова Е.А. Кортикотропин-рилизинг гормон в интеграции эндокринных функций и поведения // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 75–92.
26. Addae J.I., Youssef F.F., Stone T.W. Neuroprotective role of learning in dementia: a biological explanation // J. Alzheimers Dis. — 2003. — Vol. 5, N 2. — P. 91–104.
27. Addolorato G., Caputo F., Capristo E. et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study // Alcohol Alcohol. — 2002. — Vol. 37, N 5. — P. 504–508.
28. Adell A., Celada P., Abellan M.T., Artigas F. Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei // Brain Res Brain Res Rev. — 2002. — Vol. 39, N 2–3. — P. 154–180.
29. Aldskogius H. Microglia in neuroregeneration // Microsc Res Tech. — 2001. — Vol. 54, N 1. — P. 40–46.
30. Ayuso-Mateos J.L., Vazquez-Barquero J.L., Dowrick C. et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study // Br. J. Psychiatry. — 2001. — Vol. 179. — P. 308–316.
31. Bagdy E., Kiraly I., Harsing L.G. Jr. Reciprocal innervation between serotonergic and GABAergic neurons in raphe nuclei of the rat // Neurochem Res. — 2000. — Vol. 25, N 11. — P. 1465–1473.
32. Bakish D. The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need // J. Clin. Psychiatry. — 1999. — Vol. 60. — Suppl 6. — P. 20–24.
33. Bali B., Kovacs K.J. GABAergic control of neuropeptide gene expression in parvocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus // Eur. J. Neurosci. — 2003. — Vol. 18, N 6. — P. 1518–1526.
34. Bezchlibnyk Y., Young L.T. The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and the regulation of gene expression // Can J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 47, N 2. — P. 135–148.
35. Cacabelos R., Alvarez A., Lombardi V. et al. Pharmacological treatment of Alzheimer disease: From psychotropic drugs and cholinesterase inhibitors to pharmacogenomics // Drugs Today (Barc). — 2000. — Vol. 36, N 7. — P. 415–499.
36. Calogero A.E., Gallucci W.T., Chrousos G.P., Gold P.W. Interaction between GABAergic neurotransmission and rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro // Brain Res. — 1988. — Vol. 463, N 1. — P. 28–36.
37. Czeh B., Michaelis T., Watanabe T. et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 12796–12801.
38. Davis K.M., Wu J.Y. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism // J. Biomed Sci. — 2001. — Vol. 8, N 1. — P. 7–19.
39. Dawbarn D., Allen S.J. Neurotrophins and neurodegeneration // Neuropathol Appl. Neurobiol. — 2003. — Vol. 29, N 3. — P. 211–230.
40. DeBoer P., Westerink B.H. GABAergic modulation of striatal cholinergic interneurons: an in vivo microdialysis study // J. Neurochem. — 1994. — Vol. 62, N 1. — P. 70–75.
41. Delgado P.L., Moreno F.A. Role of norepinephrine in depression // J. Clin. Psychiatry. — 2000. — Vol. 61. — Suppl. 1. — P. 5–12.
42. Dennis T., Beauchemin V., Lavoie N. Antidepressant-induced modulation of GABAA receptors and beta-adrenoceptors but not GABAB receptors in the frontal cortex of olfactory bulbectomized rats // Eur. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 262, N 1–2. — P. 143–148.
43. Dhandapani K.M., Mahesh V.B., Brann D.W. Astrocytes and brain function: implications for reproduction // Exp. Biol. Med. (Maywood). — 2003. — Vol. 228, N 3. — P. 253–260.
44. Esch T., Stefano G.B., Fricchione G.L., Benson H. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders // Neuroendocrinol Lett. — 2002. — Vol. 23, N 3. — P. 199–208.
45. Fadda F., Rossetti Z.L. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration // Prog. Neurobiol. — 1998. — Vol. 56, N 4. — P. 385–431.
46. Felberg R.A., Burgin W.S., Grotta J.C. Neuroprotection and the Ischemic Cascade // CNS Spectrums. — 2000. — Vol. 5, N 3. — P. 52–58.
47. Fergus A., Lee K.S. GABAergic regulation of cerebral microvascular tone in the rat // J. Cereb Blood Flow Metab. — 1997. — Vol. 17, N 9. — P. 992–1003.
48. Finkbeiner S. Calcium regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene // Cell Mol Life Sci. — 2000. — Vol. 57, N 3. — P. 394–401.
49. Galeffi F., Sinnar S., Schwartz-Bloom R.D. Diazepam promotes ATP recovery and prevents cytochrome c release in hippocampal slices after in vitro ischemia // J. Neurochem. — 2000. — Vol. 75, N 3. — P. 1242–1249.
50. Giorgetti M., Bacciottini L., Giovannini M.G. et al. Local GABAergic modulation of acetylcholine release from the cortex of freely moving rats // Eur. J. Neurosci. — 2000. — Vol. 12, N 6. — P. 1941–1948.
51. Goshima Y., Honjo K., Miyamae T., Mitsu Y. The evidence for tonic GABAergic regulation of basal L-DOPA release via activation of inhibitory GABA(A) receptors in the nucleus tractus solitarius of anesthetized rats // Neurosci Lett. — 1999. — Vol. 261, N 3. — P. 155–158.
52. Graeff F.G., Guimaraes F.S., De Andrade T.G., Deakin J.F. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression //

- Pharmacol Biochem Behav. — 1996. — Vol. 54, N 1. — P. 129–141.
53. Graham R., Wodak A.D., Whelan G. New pharmacotherapies for alcohol dependence // *Med. J. Aust.* — 2002. — Vol. 177, N 2. — P. 103–107.
54. Grobin A.C., Matthews D.B., Devaud L.L., Morrow A.L. The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1998. — Vol. 139, N 1–2. — P. 2–19.
55. Janicak P.G., Davis J.M., Preskorn S.H., Ayd F.J. Jr. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
56. Kaufman J., Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders // *Depress Anxiety*. — 2000. — Vol. 12. — Suppl 1. — P. 69–76.
57. Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis — implications for novel theories of major depression // *Bipolar Disord.* — 2002. — Vol. 4, N 1. — P. 17–33.
58. Kitayama I., Nakamura S., Yaga T. et al. Degeneration of locus coeruleus axons in stress-induced depression model // *Brain Res Bull.* — 1994. — Vol. 35, N 5–6. — P. 573–580.
59. Kranzler H.R. Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research // *Alcohol Alcohol.* — 2000. — Vol. 35, N 6. — P. 537–547.
60. Lee A.L., Ogle W.O., Sapolsky R.M. Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus // *Bipolar Disord.* — 2002. — Vol. 4, N 2. — P. 117–128.
61. Lejoyeux M., Solomon J., Ades J. Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients // *Alcohol Alcohol.* — 1998. — Vol. 33, N 6. — P. 563–575.
62. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons // *Physiol Rev.* — 1999. — Vol. 79, N 4. — P. 1431–1568.
63. MacDonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK // *Brain.* — 2000. — Vol. 123, N Pt 4. — P. 665–676.
64. Malatynska E., Crites G.J., Harrawood D. et al. Antidepressant effects on GABA-stimulated 36Cl^- influx in rat cerebral cortex are altered after treatment with GABA(A) receptor antisense oligodeoxynucleotides // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 869, N 1–2. — P. 78–84.
65. Malatynska E., De Leon I., Allen D., Yamamura H.I. Effects of amitriptyline on GABA-stimulated 36Cl^- uptake in relation to a behavioral model of depression // *Brain Res Bull.* — 1995. — Vol. 37, N 1. — P. 53–59.
66. Manji H.K., Duman R.S. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics // *Psychopharmacol Bull.* — 2001. — Vol. 35, N 2. — P. 5–49.
67. Mathers C.D., Stein C., Ma Fat D. et al. The global burden of disease 2000: version 2 methods and results. Geneva: World Health Organization. — 2002. — 108 p.
68. Mattson M.P., Duan W., Pedersen W.A., Culmsee C. Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases // *Apoptosis*. — 2001. — Vol. 6, N 1–2. — P. 69–81.
69. Mattson M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders // *Nat Rev Mol Cell Biol.* — 2000. — Vol. 1, N 2. — P. 120–129.
70. McDonald W.M., Richard I.H., DeLong M.R. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease // *Biol Psychiatry*. — 2003. — Vol. 54, N 3. — P. 363–375.
71. McKay S.E., Purcell A.L., Carew T.J. Regulation of synaptic function by neurotrophic factors in vertebrates and invertebrates: implications for development and learning // *Learn Mem.* — 1999. — Vol. 6, N 3. — P. 193–215.
72. Miklos I.H., Kovacs K.J. GABAergic innervation of corticotropin-releasing hormone (CRH)-secreting parvocellular neurons and its plasticity as demonstrated by quantitative immunoelectron microscopy // *Neuroscience*. — 2002. — Vol. 113, N 3. — P. 581–592.
73. Nagatsu T., Mogi M., Ichinose H., Togari A. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease // *J. Neural Transm Suppl.* — 2000, N 60. — P. 277–290.
74. Nakagawa Y., Ishima T., Ishibashi Y. et al. Involvement of GABAB receptor systems in action of antidepressants. II: Baclofen attenuates the effect of desipramine whereas muscimol has no effect in learned helplessness paradigm in rats // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 728, N 2. — P. 225–230.
75. Nemeroff C.B. Recent advances in the neurobiology of depression // *Psychopharmacol Bull.* — 2002. — Vol. 36. — Suppl. 2. — P. 6–23.
76. Nestler E.J., Aghajanian G.K. Molecular and cellular basis of addiction // *Science*. — 1997. — Vol. 278, N 5335. — P. 58–63.
77. Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J. et al. Neurobiology of depression // *Neuron*. — 2002. — Vol. 34, N 1. — P. 13–25.
78. Neumaier J.F., Petty F., Kramer G.L. et al. Learned helplessness increases 5-hydroxytryptamine 1B receptor mRNA levels in the rat dorsal raphe nucleus // *Biol Psychiatry*. — 1997. — Vol. 41, N 6. — P. 668–674.
79. Neumaier J.F., Root D.C., Hamblin M.W. Chronic fluoxetine reduces serotonin transporter mRNA and 5-HT1B mRNA in a sequential manner in the rat dorsal raphe nucleus // *Neuropsychopharmacology*. — 1996. — Vol. 15, N 5. — P. 515–522.
80. Nutt D.J., Malizia A.L. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder // *Br. J. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 179. — P. 390–396.
81. Owens M.J., Nemeroff C.B. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor // *Pharmacol Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 425–473.
82. Pardridge W.M. Neurotrophins, neuroprotection and the blood-brain barrier // *Curr Opin Investig Drugs*. — 2002. — Vol. 3, N 12. — P. 1753–1757.
83. Paslawski T., Treit D., Baker G.B. et al. The antidepressant drug phenelzine produces antianxiety effects in the plus-maze and increases in rat brain GABA // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1996. — Vol. 127, N 1. — P. 19–24.
84. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? // *J. Neurol.* — 1997. — Vol. 244, N 3. — P. 135–142.
85. Peris J., Anderson K.J., Vickroy T.W. et al. Neurochemical basis of disruption of hippocampal long term potentiation by chronic alcohol exposure // *Front Biosci.* — 1997. — Vol. 2. — P. d309–316.
86. Popoli M., Mori S., Brunello N. et al. Serine/threonine kinases as molecular targets of antidepressants: implications for pharmacological treatment and pathophysiology of affective disorders // *Pharmacol Ther.* — 2001. — Vol. 89, N 2. — P. 149–170.
87. Price M.L., Kirby L.G., Valentino R.J., Lucki I. Evidence for corticotropin-releasing factor regulation of serotonin in the lateral septum during acute swim stress: adaptation produced by repeated swimming // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2002. — Vol. 162, N 4. — P. 406–414.
88. Roche M., Commons K.G., Peoples A., Valentino R.J. Circuitry underlying regulation of the serotonergic system by swim stress // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23, N 3. — P. 970–977.
89. Salehi A., Delcroix J.D., Mobley W.C. Traffic at the intersection of neurotrophic factor signaling and neurodegeneration // *Trends Neurosci.* — 2003. — Vol. 26, N 2. — P. 73–80.
90. Schwartz-Bloom R.D., Sah R. gamma-Aminobutyric acid(A) neurotransmission and cerebral ischemia // *J. Neurochem.* — 2001. — Vol. 77, N 2. — P. 353–371.
91. Starkstein S.E., Robinson R.G. Mood Disorders in Neurodegenerative Diseases // *Semin Clin Neuropsychiatry*. — 1996. — Vol. 1, N 4. — P. 272–281.
92. Stiles J. Neural plasticity and cognitive development // *Dev Neuropsychol.* — 2000. — Vol. 18, N 2. — P. 237–272.

93. Tao R., Ma Z., Auerbach S.B. Differential regulation of 5-hydroxytryptamine release by GABAA and GABAB receptors in midbrain raphe nuclei and forebrain of rats // *Br. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 119, N 7. — P. 1375–1384.
94. Tiihonen J., Kuikka J., Rasanen P. et al. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis // *Mol Psychiatry*. — 1997. — Vol. 2, N 6. — P. 463–471.
95. Tsai G., Gastfriend D.R., Coyle J.T. The glutamatergic basis of human alcoholism // *Am J. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 152, N 3. — P. 332–340.
96. Ulvi H., Yoldas T., Mungen B., Yigiter R. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus // *Neurol Sci.* — 2002. — Vol. 23, N 4. — P. 177–182.
97. Vaidya V.A., Duman R.S. Depression-emerging insights from neurobiology // *Br Med Bull.* — 2001. — Vol. 57. — P. 61–79.
98. Vaucher E., Tong X.K., Cholet N. et al. GABA neurons provide a rich input to microvessels but not nitric oxide neurons in the rat cerebral cortex: a means for direct regulation of local cerebral blood flow // *J. Comp. Neurol.* — 2000. — Vol. 421, N 2. — P. 161–171.
99. Verheul R., van den Brink W., Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol // *Alcohol Alcohol.* — 1999. — Vol. 34, N 2. — P. 197–222.
100. Wilson C.J., Finch C.E., Cohen H.J. Cytokines and cognition—the case for a head-to-toe inflammatory paradigm // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2002. — Vol. 50, N 12. — P. 2041–2056.
101. Wolff J.R., Joo F., Kasa P. Modulation by GABA of neuroplasticity in the central and peripheral nervous system // *Neurochem Res.* — 1993. — Vol. 18, N 4. — P. 453–461.
102. Zeng J., Kitayama I., Yoshizato H. et al. Increased expression of corticotropin-releasing factor receptor mRNA in the locus coeruleus of stress-induced rat model of depression // *Life Sci.* — 2003. — Vol. 73, N 9. — P. 1131–1139.