

О.А. Левада

НЕЙРОБИОЛОГИЯ ДЕПРЕССИИ: ОТ АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДО МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»,
г. Запорожье
oleg_levada@ukr.net**Ключевые слова:**

большое депрессивное расстройство, анатомо-функциональные механизмы, молекулярные механизмы, генетические предпосылки.

В настоящем обзоре мы рассматриваем современные достижения в изучении нейробиологии большого депрессивного расстройства. Обсуждены имеющиеся анатомо-функциональные данные нейровизуализационных исследований, нарушения в комплексной сигнальной сети, включающей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, экспрессию ростовых факторов, микроРНК, выработку провоспалительных цитокинов, нарушение продукции гастроинтестинальных пептидов, а также генетические аспекты данного расстройства.

Большое депрессивное расстройство (БДР) относится к наиболее серьезным и изучаемым проблемам современной психиатрии. Значение его обусловлено как большой распространенностью (16,2% на протяжении жизни), так и существенными медицинскими и социальными последствиями [45]. Урон для здоровья, наносимый депрессией, приравнивается к таковому при других хронических заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, сахарный диабет [27], а экономическое бремя превосходит ущерб от указанных соматических страданий.

Клинически БДР проявляется не только тяжелыми нарушениями регуляции настроения, но также когнитивной дисфункцией, расстройствами сна и аппетита, утомляемостью, рядом метаболических и эндокринных изменений, что, без сомнения, имеет сложный нейробиологический базис [44, 61].

Целью настоящего обзора было обобщить имеющиеся современные данные относительно анатомо-функциональных аспектов БДР, основанных на достижениях нейровизуализации, а также сведения, касающиеся молекулярных и генетических механизмов данного расстройства. Учитывая сложность предмета исследования, мы намеренно исключили из обзора большую часть данных об изменениях моноаминовых систем мозга при БДР, как хорошо изученных и реализованных в фармакодинамических механизмах современных антидепрессантов.

Анатомо-функциональные аспекты большого депрессивного расстройства

С анатомо-функциональной точки зрения, при БДР нарушена деятельность ряда мозговых систем. К ним относятся: 1) подкорковая система, играющая роль в обработке эмоциональных стимулов и процессах вознаграждения (амигдала, вентральный стриатум); 2) медиальная префронтальная и передняя поясная кора, вовлеченные в обработку эмоциональных стимулов и их автоматическую регуляцию; 3) латеральная префронтальная кор-

ковая система (вентролатеральная и дорсолатеральная префронтальная кора), осуществляющая когнитивный контроль или произвольную регуляцию эмоций [81]. С точки зрения медиаторной принадлежности, данные системы относятся к префронтально-лимбической сети (включает амигдалу, переднюю поясную кору и медиальную префронтальную кору), модулируемой серотониновой нейротрансмиссией [4, 95, 108], и сети вознаграждения, сосредоточенной в вентральном стриатуме и взаимодействующей с орбито-фронтальной и медиальной префронтальной корой, модулируемой дофамином [94].

Исследования с помощью методов функциональной нейровизуализации выявили специфические изменения активности указанных выше областей мозга при БДР (подробно см. обзоры [46, 59]). Согласованные результаты получены относительно функционирования ряда структур, участвующих в обработке эмоциональных стимулов. Они свидетельствуют о повышении активности амигдалы, вентрального стриатума и медиальной префронтальной коры в ответ на негативные эмоциональные стимулы, а также о значительном уменьшении активности вентрального стриатума при позитивной эмоциональной стимуляции, а также во время ожидания позитивных событий и позитивного подкрепления [2, 60, 99]. Эти исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с большой депрессией имеет место смещение внимания в сторону негативных эмоциональных стимулов и от позитивной эмоциональной стимуляции [15].

Процессы когнитивного контроля при БДР, осуществляемые префронтальными кортикальными регионами, исследованы значительно меньше [46, 59]. Тем не менее, имеющиеся данные указывают на снижение активности дорзолатеральной и вентролатеральной префронтальной коры, а также передней поясной коры у данного контингента больных [81, 85]. Описанным снижением активности фронто-цингулярных регионов (нарушением систем когнитивного контроля) в настоящее время объясняют такие клинические феномены депрессии как нарушение

концентрации и поддержания внимания, а также повышенную отвлекаемость [46].

Результаты упомянутых исследований хорошо согласуются с данными визуализационной морфометрии о снижении объема серого вещества амигдалы [87], передней поясной коры [28], а также с посмертными гистологическими данными о повреждении нейронов и нейроглии в префронтальной коре [49] при БДР.

На протяжении последнего десятилетия описанная выше статичная нейровизуализационная модель нарушенной активности отдельных мозговых регионов при БДР была дополнена динамической моделью, оценивающей взаимоотношения между основными мозговыми нейрональными сетями, как в состоянии покоя, так и в ответ на определенные стимулы.

Нейрональные сети можно охарактеризовать как набор мозговых регионов (узлов) и связей (контуров), соединяющих эти узлы [99]. Некоторые из этих сетей обеспечивают конкретные виды когнитивных функций (речь, пространственное внимание, рабочая память, исполнительные процессы и проч.) [72]. В то же время ряд других активируется при различных видах мозговой деятельности, формируя крупномасштабные взаимосвязанные нейрональные ассоциации. Они получили название встроенных нейрональных сетей (intrinsic connectivity networks) [25, 31].

Среди множества встроенных нейрональных сетей три играют особенно важную роль в понимании высших когнитивных и аффективных процессов. Их принято считать ключевыми. Это центральная исполнительная сеть, выпуклая сеть и сеть по умолчанию. Нарушения деятельности последней имеют особое значение при депрессии.

Сеть по умолчанию (defaultmode network) в норме инактивируется во время выполнения когнитивных заданий. Она наиболее активна, когда мозг находится в состоянии покоя [1, 47]. Узлы сети по умолчанию локализованы в задней поясной коре, медиальной префронтальной коре (вентромедиальная и дорсомедиальная), медиальной височной доле/гиппокампе и угловой извилине.

Узлы в задней поясной коре, гиппокампе и угловой извилине ассоциируются с процессами извлечения материала из эпизодической памяти [39, 111], процессами автобиографической [29] и семантической памяти [112]. Специфические узлы медиальной префронтальной коры имеют отношение к самоотносительным и социальным когнитивным процессам [7, 100], принятию решений, основанных на значении [86] и регуляции эмоций [40].

В целом, сеть по умолчанию представляет собой интегративную систему для различных аспектов процессов мышления, связанных с решением внутренних задач индивида. При депрессии были выявлены специфические нарушения функционирования данной сети [90]. Визуализационные исследования, основанные на использовании метаболизма глюкозы, показали отчетливые изменения работы как всей сети по умолчанию, так и участка специфического снижения метаболизма в области подколенной передней поясной коры [71]. У пациентов с депрессивным эпизодом данный участок сети имеет наиболее отчетливое снижение функционирования по сравнению с другими ее узлами. Степень

снижения активности субгенуальной поясной коры положительно коррелирует с длительностью депрессивного эпизода. Наиболее важным является тот факт, что уменьшение активности этого участка поясной коры является уникальным для депрессии.

В нормальных условиях передняя подколенная поясная кора занимается переводом эмоциональной информации от лимбических регионов мозга к префронтальным кортикальным зонам, мобилизуя последние на формирование адаптивного ответа. Когда стимулы от подколенной поясной коры достигают префронтальной области, сигнализируя о том, что ситуация должна быть разрешена немедленно, сеть по умолчанию приводится в состояние «выключения». Это дает возможность активироваться центральной исполнительной сети, что, в свою очередь, приводит к разрешению проблемы.

При депрессии данная последовательность событий нарушается. По-видимому, у данных больных сеть по умолчанию не приводится в состояние «выключения». Кроме того, формируется усиленная взаимосвязь подколенной коры с другими узлами этой сети. В результате эмоциональная информация о печали, тоске, тревоге начинает циркулировать в структурах сети по умолчанию, прежде всего между дорсомедиальной префронтальной и задней поясной корой. Так как сеть по умолчанию является субстратом психических состояний, связанных с саморефлексией, циркуляция негативных эмоциональных стимулов между ее структурами является патофизиологическим механизмом депрессивных руминаций [77, 91].

Выпуклая сеть (salience network) включает контакты между лимбическими регионами, такими как амигдала, вентральный стриатум/nucleus accumbens, гипоталамус и связанные с ними подкорковые области (дорсомедиальный таламус, околосредоводное серое вещество, черная субстанция/вентральная тегментальная зона). В дополнение к этому, она имеет богатые связи с паралимбическими регионами: фронтоинсулярная кора, передняя инсулярная кора, дорзальная передняя поясная кора и верхняя височная доля [22, 31, 72]. Дорсомедиальный таламус играет ключевую роль во взаимодействиях паралимбических и субкортикальных структур.

Выпуклая сеть вовлечена в процессы выявления, интеграции и фильтрации интероцептивной, вегетативной и эмоциональной информации [31]. До недавнего времени считалось, что часть структур, входящих в выпуклую сеть (передняя островковая кора вместе с дорзальной передней поясной корой), являются отдельной мозговой системой, играющей ведущую роль в переработке информации, связанной с болью, сопереживанием боли, чувством отвращения [97]. Дорзальная передняя поясная кора наиболее тесно связана с разрешением конфликтных ситуаций и когнитивным контролем над эмоциями [18]. В то же время последние исследования показали, что передняя островковая и дорзальная передняя поясная кора являются частью функциональных кругов, вовлеченных в регуляцию процессов внимания, интероцепции и настроения [73]. Показана ключевая роль выпуклой сети в выявлении гомеостатически значимых стимулов среди различных внутренних и внешних влияний для управления поведением [8, 31, 73, 101]. Таким образом, выпуклая сеть

является главным мотиватором или драйвером адаптивного поведения.

Дисфункция данной нейрональной сети имеет преимущественное значение для тревожных расстройств [79, 55]. В аспекте депрессии следует отметить, что индивиды, склонные к проявлениям негативных эмоций, имеют большую активацию передней островковой коры при принятии решений, даже в тех случаях, если результат такого решения очевиден [43].

Молекулярные механизмы большого депрессивного расстройства

Известные молекулярные механизмы, вовлеченные в патогенез БДР, можно условно разделить на несколько категорий, которые, в общем, представляют собой нарушения работы различных сигнальных сетей: 1) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; 2) экспрессии ростовых факторов; 3) выработки микроРНК; 4) продукции провоспалительных цитокинов; 5) высвобождения гастроинтестинальных пептидов [109]. Все перечисленные патогенные факторы модулируют нейрогенез в мозговых сетях, дисфункция которых имеет место при БДР (см. выше), таким способом, что изменения в одном их участке влекут за собой нарушения в функционально связанных регионах [109].

Значительное число клинических и фундаментальных исследований свидетельствуют о том, что БДР связано с нарушением адаптивного ответа на стрессорные стимулы вследствие дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [54, 110]. Нарушения динамики стрессорных гормонов являются не только постоянным признаком БДР, но могут быть и его предиктором. К ним относят: нарушения подавления выработки кортизола дексаметазоном, повышение концентрации кортизола в сыворотке, избыточная экскреция кортизола в ответ на психологические стрессоры. Проведение дексаметазонового теста с выявлением подавления экскреции кортизола или кортикотропин-релизинг-гормона является в настоящее время важным объективным параметром диагностики БДР и ответа на антидепрессивную терапию [23, 24].

Повышенные уровни глюкокортикоидных гормонов нарушают нейрогенез, что вносит свой вклад в развитие БДР [92]. Известно, что сывороточная глюкокортикоид-индуцированная киназа 1 (SGK1) подавляет нейрогенез. Повышение ее активности связывают с апрегуляцией гена глюкокортикоидного рецептора, что подтверждено на животных моделях депрессивного поведения [92]. Кроме того, имеются доказательства, что кортикостероиды модифицируют функцию мозгового нейротрофического фактора BDNF, играющего роль в обеспечении нейрогенеза [47].

Патогистологическими исследованиями было убедительно показано, что при БДР в различных регионах мозга, имеющих отношение к регуляции настроения (особенно в гиппокампе и префронтальной коре), происходит ряд морфологических изменений, снижающих их адаптивный ответ на различные повреждающие стимулы внешней среды [32]. В итоге это привело к раскрытию роли нейротрофинов, играющих существенное значение в выживании нейронов и поддержании нормального функционирования нейрональных сетей при БДР.

Семейство нейротрофинов состоит из 4 отдельно секретируемых ростовых факторов: фактора роста нервов (NGF), мозгового нейротрофического фактора (BDNF), нейротрофина-3 (NT-3) и нейротрофина-4 (NT-4). Они связываются с рецепторами мембраны таргетных нейронов и активируют внутриклеточный каскад реакций, приводящих к трофическим эффектам. Каждый нейротрофин имеет высокое сродство со специфическими рецепторами семейства тирозинкиназы (Trk рецепторы): NGF связывается с TrkA, BDNF и NT-4 – с TrkB, а NT-3 – с TrkC, а также с низкой аффинностью – с другими Trk рецепторами [48, 57].

Исследованиями, проведенными в последнем десятилетии, доказано, что указанные нейротрофины играют ключевую роль в патогенезе депрессии и суицидального поведения [33, 62]. Было установлено, что экспрессия BDNF, а также генов, регулирующих функции BDNF и TrkB рецепторов снижается в посмертных образцах тканей мозга у умерших пациентов с депрессией [21]. У пациентов с БДР отмечено снижение сывороточного уровня BDNF [26, 42], а полиморфизмы гена BDNF признаны возможными предикторами хронификации заболевания [11]. Более того, экспрессия BDNF повышалась как у пациентов с депрессией, так и в экспериментальных моделях при назначении антидепрессантов, электроконвульсивной терапии и повторной транскраниальной магнитной стимуляции [20, 35, 36, 56, 68]. Имеются также сведения о собственной антидепрессивной активности BDNF и NT3, полученные на животных моделях депрессии [9, 19].

Экспрессия TrkB рецепторов BDNF также увеличивается при назначении антидепрессантов и электросудорожной терапии [78]. Однако известно, что антидепрессивные BDNF-зависимые механизмы связаны со структурными вариантами гена TrkB рецепторов. Нормальная активность BDNF связана с длинной изоформой данного гена, короткая же изоформа оказывает негативное влияние на BDNF-сигналинг [33].

Роль других нейротрофинов в патогенезе БДР менее ясна и требует в настоящее время дальнейшего изучения.

С начала нынешнего тысячелетия внимание исследователей привлекли некодирующие малые РНК (микроРНК), которые подавляют активность генов, комплементарно спариваясь с участками мРНК и ингибируя их трансляцию, а также непосредственно взаимодействуя с ДНК в процессе РНК-зависимого метилирования [16]. Прикладное значение микроРНК состоит в следующем: 1) нарушение функционирования специфических микроРНК ассоциируется с рядом заболеваний; 2) сывороточные уровни микроРНК могут быть определены с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и являться маркерами этих заболеваний; 3) найдены специфические ингибиторы микроРНК, которые в перспективе могут быть исследованы как потенциальные лекарственные молекулы [109].

Стало известно, что микроРНК, как и нейротрофины, вовлечены в процессы выживания нейронов, синаптогенеза, нейрональной пластичности, а их участие в патогенезе психических расстройств интенсивно изучается [34]. Изменения нескольких типов микроРНК обнаружены при БДР: miR-30e, miR-182, и miR-132 [5, 34]. Установлено, что сывороточный уровень miR-132 и miR-182, которые подавляют экспрессию BDNF, повышается у пациентов с

БДР [5]. В преклинических исследованиях также показано, что экспрессия miR-212, имеющей отношение к синтезу BDNF, повышается в зубчатой извилине и сыворотке после электросудорожной стимуляции [93]. Дальнейшие исследования микроРНК должны существенно улучшить понимание механизмов БДР и открыть новые возможности терапии [109].

Доказательства об участии иммунной системы в патофизиологии БДР в настоящее время не вызывают сомнений [69, 70]. Как указывалось выше, БДР характеризуется гиперэкскрецией глюкокортикоидов. Несмотря на их противовоспалительный эффект, у пациентов с БДР регистрируют повышенные уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа и некоторых растворимых рецепторов интерлейкинов [3, 66]. Провоспалительные цитокины участвуют не только в инициальном иммунном ответе и воспалительных реакциях, но также обладают важными метаболическими и эндокринными эффектами, включая метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринные функции и нейропластичность [109].

Отмечено, что введение интерлейкина-6 вызывает депрессивное поведение у экспериментальных животных и нейтрализует антидепрессивный эффект флуоксетина [41]. У пациентов, принимающих провоспалительные цитокины с лечебной целью, такие как альфа-интерфероны, развиваются депрессивные эпизоды, клинически неотличимые от эндогенных БДР [96]. Важно отметить, что у пациентов с БДР экспрессия ряда цитокинов, вовлеченных в механизмы клеточной смерти, увеличена в мозговых регионах, связанных с процессами подкрепления [6]. Вовлечение цитокинов в организацию поведения и различные функции нервной системы подтверждается также наличием специфических рецепторов к ним в гиппокампе и гипоталамических ядрах [53]. Провоспалительные цитокины стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, активируют секрецию гормона роста и ингибируют выработку тиреотропного гормона [63]. Все указанные эффекты имеют место при БДР.

Растет количество доказательств об имеющемся взаимодействии между микробиотой кишечника и функционированием головного мозга (ось мозг – кишечник) [109]. Согласно этой точке зрения, микробиота может влиять на химические изменения в мозге и, соответственно, на поведение. Имеются свидетельства того, что микробиота кишечника у животных с симптомами стресса и депрессии имеет отличия от здоровых животных [30]. Различные сигнальные пептиды, вырабатываемые гастроинтестинальной системой, особенно лептин [98], грелин [37], холецистокинин [89], оказывают прямое влияние на ЦНС, в том числе на нейрогенез, а значит могут вовлекаться в патогенез БДР. В то же время, вопрос о роли дисбаланса кишечной микрофлоры в патофизиологии депрессии далек от своего решения. Не исключено, что эти изменения могут быть вторичными относительно нарушенной кинетики желудочно-кишечного тракта у пациентов с БДР.

Генетические предпосылки большого депрессивного расстройства

Исходно данные о генетическом компоненте БДР были получены с использованием близнецовых и семейных ис-

следований. Согласно одному из последних обзоров, посвященных близнецовым исследованиям, наследуемость рекуррентного БДР составляет 37% [102]. В результате изучения семей было показано, что родственники первой линии пробандов с рекуррентным БДР имеют удвоенный риск заболеть данным расстройством [104].

Согласно современным данным, БДР не является моногенным заболеванием. Его развитие связано с деятельностью нескольких генов во взаимодействии с влияниями внешней среды [105]. Не вдаваясь в подробности методологий генетических исследований (см. подробно обзоры [64, 67]), краткое резюме генетических предпосылок БДР представлено ниже.

В настоящее время наиболее понятными являются результаты исследований генов, продукты деятельности которых играют роль в функционировании мозговых систем регуляции аффективных процессов. Показано, что риски развития БДР ассоциируются с полиморфизмами нескольких генов: гена глюкокортикоидного рецептора NR3C1 [84], гена моноаминоксидазы А типа [75], гена киназы-3βгликогенсинтетазы (играет ключевую роль в процессах фосфорилирования, регуляции метаболических энзимов и многих факторов транскрипции) [113], гена метаболитного глутаматного рецептора GRM3 [10].

Ряд работ посвящен генетическим вариациям и ответам/резистентности на терапию антидепрессантами. Существенное их число касается функционального инсерционно-делеционного варианта региона промотора белка переносчика серотонина (5HTTLPR) в гене белка переносчика серотонина (SLC6A4). В специальном мета-анализе [74] показаны две важные ассоциации. Первая касается длинного аллеля 5HTTLPR и усиления активности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [76] и снижения количества побочных эффектов данных препаратов [58]. Вторая – между коротким аллелем 5HTTLPR и увеличением риска побочных эффектов пароксетина при снижении побочных эффектов миртазапина [38]. Различные единичные нуклеотидные полиморфизмы гена рецептора серотонина 2A типа ассоциируются с неоднозначными исходами лечения СИОЗС [83, 107].

Единичные нуклеотидные полиморфизмы гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) связывают с ответом на прием СИОЗС [65] и дезипрамина [58], а полиморфизмы ряда глутаматергических генов (например, GRIK4) имеют отношение к эффективности и переносимости циталопрама [12, 50].

Генетические вариации FKBP5, гена протеина, регулирующего связывание с глюкокортикоидным рецептором [17], ассоциированы с ответом на антидепрессанты [82, 103], в то время как генетические модификации гена калиевого канала (TREK1), медирующего механизмы действия СИОЗС, – с отсутствием такового [80]. Варианты гена катехоламин-О-метилтрансферазы (КОМТ), нарушающие активность данного фермента, приводят к фармакологической резистентности к различным антидепрессантам [14, 106].

Среди «нетрадиционных» генов-кандидатов предиктором на эффективность антидепрессантов также могут быть вариации генов рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона (CRHR1), белка, связывающего корти-

котропин-рилизинг-гормон (CRHBP) [13, 15], уронил-2 сульфотрансферазы и интерлейкина 11 [51].

Интегративные нейробиологические подходы к изучению большого депрессивного расстройства

В последние годы растет необходимость в исследованиях, интегрирующих генетические, молекулярные и визуализационные подходы в изучении БДР [59]. Они призваны идентифицировать взаимоотношения между генетическими предпосылками, молекулярными механизмами, работой нейрональных систем и особенностями клинических проявлений у пациентов с БДР. Это должно стать очередным шагом в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе БДР, и в перспективе определить предикторы ответа на терапию.

Список использованной литературы

1. A default mode of brain function / Raichle M. E., MacLeod A. M., Snyder A. Z. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2001. – № 98. – P. 676–682.
2. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder / Surguladze S., Brammer M. J., Keedwell P. [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – № 57. – P. 201–209.
3. A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2010. – № 67(5). – P. 446–457.
4. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala // A. R. Hariri, E. M. Drabant, K. E. Munoz [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005. – № 62. – P. 146–152.
5. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression / Y. J. Li, M. Xu, Z. H. Gao [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8 (5). – P. 332–336.
6. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression / Shelton R. C., Claiborne J., Sidoryk-Wegrzynowicz M. [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2011. – № 16 (7). – P. 751–762.
7. Amodio D. M. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition / D. M. Amodio, C. D. Frith // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – № 7 (4). – P. 268–277.
8. Anterior insular cortex anticipates impending stimulus significance / K. L. Lovero, A. N. Simmons, J. L. Aron, M. P. Paulus // *Neuroimage.* – 2009. – № 45 (3). – P. 976–983.
9. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) / Siuciak J. A., Lewis D. R., Wiegand S. J., Lindsay R. M. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1997. – № 56 (1). – P. 131–137.
10. Association analysis of group II metabotropic glutamate receptor genes (GRM2 and GRM3) with mood disorders and fluvoxamine response in a Japanese population / Tsunoka T., Kishi T., Ikeda M. [et al.] // *Prog. Neuro. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2009. – № 33. – P. 875–879.
11. Association between the BDNF Val66Met polymorphism and chronicity of depression / Y. Lee, S. W. Lim, S. Y. Kim [et al.] // *Psychiatry Investig.* – 2013. – № 10. – P. 56–61.
12. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR*D cohort / Paddock S., Laje G., Charney D. [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – № 164. – P. 1181–1188.
13. Association of polymorphisms in genes regulating the corticotropin-releasing factor system with antidepressant treatment response / E. B. Binder, M. J. Owens, W. Liu [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2010. – № 67. – P. 369–379.
14. Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression / B. T. Baune, C. Hohoff, K. Berger [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2008. – № 33. – P. 924–932.
15. Association study of corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders / Liu Z., Zhu F., Wang G. [et al.] // *Neuroscience Lett.* – 2007. – № 414. – P. 155–158.
16. Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions / D. P. Bartel *Cell.* – 2009. – № 136 (2). – P. 215–233.
17. Binder E. B. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders / E. B. Binder // *Psychoneuroendocrinology.* – 2009. – № 34. – P. 186–195.
18. Botvinick M. M. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update / M. M. Botvinick, J. D. Cohen, C. S. Carter // *Trends Cogn Sci.* – 2004. – № 8 (12). – P. 539–546.
19. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression / Y. Shirayama, A. C-H. Chen, S. Nakagawa [et al.] // *J. Neurosci.* – 2002. – № 22 (8). – P. 3251–3261.
20. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation / U. E. Lang, M. Bajbouj, J. Gallinat, R. Hellweg // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2006. – № 187 (1). – P. 56–59.
21. Brain-derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder / Tripp A., Oh H., Guilloux J.P. [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2012. – № 169 (11). – P. 1194–1202.
22. Bressler S. L. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles / S. L. Bressler, V. Menon // *Trends Cogn Sci.* – 2010. – № 14 (6). – P. 277–290.
23. Combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone stimulation test in medication-free major depression and healthy volunteers / L. Sher, M. A. Oquendo, A. K. Burke [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2013. – № 151 (3). – P. 1108–1112.
24. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression—a potential biomarker? / M. Ising, S. Horstmann, S. Kloiber [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2007. – № 62 (1). – P. 47–54.
25. Consistent resting-state networks across healthy subjects / Damoiseaux J. S. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2006. – № 103. – P. 13848–13853.
26. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients / F. Karege, G. Perret, G. Bondolfi [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2002. – № 109 (2). – P. 143–148.
27. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys / S. Moussavi, S. Chatterji, E. Verdes [et al.] // *Lancet.* – 2007. – № 370. – P. 851–858.
28. Depressive symptoms and brain volumes in older adults: a longitudinal magnetic resonance imaging study / V. M. Dotson, C. Davatzikos, M. A. Kraut, S. M. Resnick // *J. Psychiatry. Neurosci.* – 2009. – № 34. – P. 367–375.
29. Differential electrophysiological response during rest, self-referential, and non-self-referential tasks in human posteromedial cortex / M. Dastjerdi, B. L. Foster, S. Nasrullah [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2011. – № 108 (7). – P. 3023–3028.
30. Dinan T. G. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? / T. G. Dinan, J. F. Cryan // *Neurogastroenterol and Motil.* – 2013. – № 25. – P. 713–719.
31. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control / Seeley W. W., Menon V., Schatzberg A. F. [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – № 27 (9). – P. 2349–2356.
32. Duman R. S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity / R. S. Duman // *Eur. Psychiatry.* – 2002. – № 17 (3). – P. 306–310.
33. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide / Y. Dwivedi // *Neuropsychiatr Dis. Treat.* – 2009. – № 5 (1). – P. 433–449.
34. Dwivedi Y. Evidence demonstrating role of microRNAs in the etiopathology of major depression / Y. Dwivedi // *J. Chem. Neuroanat.* – 2011. – № 42 (2). – P. 142–156.
35. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients / A. S. Gonul, F. Akdeniz, F. Tanelli [et al.] // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2005. – № 255 (6). – P. 381–386.
36. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain / C. A. Altar, R. E. Whitehead, R. Chen [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2003. – № 54 (7). – P. 703–709.
37. Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression / M. Kluge, P. Schüssler, M. Dresler [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2011. – № 45 (3). – P. 421–426.
38. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression / G. M. Murphy, S. B. Hollander, H. E. Rodrigues [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2004. – № 61. – P. 1163–1169.
39. Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses / Sestieri C., Corbetta M., Romani G. L., Shulman G. L. // *J. Neurosci.* – 2011. – № 31 (12). – P. 4407–4420.
40. Etkin A. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex / A. Etkin, T. Egner, R. Kalisch // *Trends Cogn Sci.* – 2011. – № 15 (2). – P. 85–93.
41. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes / Sukoff-Rizzo S. J., Neal S. J., Hughes Z. A. [et al.] // *Transl. Psychiatry.* – 2012. – № 2. – P. 199.
42. Exploration of biological markers of suicidal behavior in major depressive disorder / Kim Y-K., Won S-D., Hur J-W. [et al.] // *Psychiatry Investig.* – 2007. – № 4 (1). – P. 13–21.
43. Feinstein J. S. Anterior insula reactivity during certain decisions is associated with neuroticism / J. S. Feinstein, M. B. Stein, M. P. Paulus // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2006. – № 1 (2). – P. 136–142.
44. Fitzgerald P. J. Gray colored glasses: is major depression partially a sensory perceptual disorder? / Fitzgerald P. J. // *J. Affect. Disord.* – 2013. – № 151(2). – P. 418–422.
45. For the National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) / R. C. Kessler, P. Berglund, O. Demler [et al.] // *JAMA.* – 2003. – № 289. – P. 3095–3105.
46. Functional brain imaging studies of youth depression: A systematic review / R. Kerestes, C. G. Davey, K. Stephanou [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2014. – № 4. – P. 209–231.
47. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis / M. Greicius, B. Krasnaw, A. L. Reiss, V. Menon // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2003. – № 100. – P. 253–258.
48. Functions of neurotrophins and growth factors in neurogenesis and brain repair / S. L. Oliveira, M. M. Pillat, A. Cheffer [et al.] // *Cytometry A.* – 2013. – № 83 (1). – P. 76–89.
49. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression / Rajkowska G., O'Dwyer G., Teleki Z. [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2007. – № 32. – P. 471–482.
50. Genetic and clinical predictors of sexual dysfunction in citalopram-treated depressed patients / R. H. Perlis, G. Laje, J. W. Smoller [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2009. – № 34. – P. 1819–1828.
51. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project / Uher R., Perroud N., Ng M. Y. [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2010. – № 167. – P. 555–564.

52. Glucocorticoid prevents brain-derived neurotrophic factor-mediated maturation of synaptic function in developing hippocampal neurons through reduction in the activity of mitogen-activated protein kinase / E. Kumamaru, T. Numakawa, N. Adachi [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – № 22 (3). – P. 546–558.
53. Hopkins S. J. Cytokines and the nervous system I: expression and recognition / S. J. Hopkins, N. J. Rothwell // *Trends in Neurosci.* – 1995. – № 18(2). – P. 83–88.
54. HPA-Axis hormone modulation of stress response circuitry activity in women with remitted major depression / L. M. Holsen, K. Lancaster, A. Klibanski [et al.] // *Neurosci.* – 2013. – № 250. – P. 733–742.
55. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects / M. B. Stein, A. N. Simmons, J. S. Feinstein, M. P. Paulus // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – № 164 (2). – P. 318–327.
56. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication / B. Chen, D. Dowlatshahi, G. M. MacQueen [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – № 50 (4). – P. 260–265.
57. Jiang C. The role of neurotrophins in major depressive disorder / C. Jiang, S. R. Salton // *Transl. Neurosci.* – 2013. – № 34 (1). – P. 46–58.
58. Kato M. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder / M. Kato, A. Serretti // *Mol. Psychiatry.* – 2010. – № 15. – P. 473–500.
59. Kupfer D. J. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives / D. J. Kupfer, E. Frank, M. L. Phillips // *Lancet.* – 2012. – № 379 (9820). – P. 1045–1055.
60. Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects / J. Epstein, H. Pan, J. H. Kocsis [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – № 163. – P. 1784–1790.
61. Lang U. E. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies / U. E. Lang, S. Borgwardt // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2013. – № 31 (6). – P. 761–777.
62. Lee B-H. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment / Lee B-H., Kim Y-K. // *Psychiatry Investig.* – 2010. – № 7 (4). – P. 231–235.
63. Leonard B. Stress, depression and the activation of the immune system / B. Leonard // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2000. – № 1 (1). – P. 17–25.
64. Levinson D. F. The genetics of depression: a review / D. F. Levinson // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – № 60. – P. 84–92.
65. Licinio J. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response / J. Licinio, C. Dong, M. L. Wong // *Arch Gen Psychiatry.* – 2009. – № 66. – P. 488–497.
66. Liu Y. (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression / Liu Y., Ho RC-M., Mak A. // *J. Affect Disord.* – 2012. – № 139 (3). – P. 230–239.
67. Lohoff F. W. Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder / F. W. Lohoff // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2010. – № 12 (6). – P. 539–546.
68. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain / M. B. Müller, N. Toschi, A. E. Kresse [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2000. – № 23 (2). – P. 205–215.
69. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression / Maes M. // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* – 2011. – № 35 (3). – P. 664–675.
70. Makhija K. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression / K. Makhija, S. Karunakaran // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2013. – № 47. – P. 828–839.
71. Mayberg H. S. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective / H. S. Mayberg // *Neuroimaging Clin. N. Am.* – 2003. – № 13 (4). – P. 805–815.
72. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model / V. Menon // *Trends. Cogn. Sci.* – 2011. – № 15 (10). – P. 483–506.
73. Menon V. Saliency, switching, attention and control: a network model of insulafunction / V. Menon, L. Q. Uddin // *Brain. Struct. Funct.* – 2010. – № 214. – P. 655–667.
74. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients / Serretti A., Kato M., De Ronchi D., Kinoshita T. // *Mol. Psychiatry.* – 2007. – № 12. – P. 247–257.
75. Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders / M. Fan, B. Liu, T. Jiang [et al.] // *Psychiatr Genet.* – 2010. – № 20. – P. 1–7.
76. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene / P. Huezou-Diaz, R. Uher, R. Smith [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2009. – № 195. – P. 30–38.
77. Neural correlates of rumination in depression / R. E. Cooney, J. Joormann, F. Eugène [et al.] // *Cogn Affect Behav. Neurosci.* – 2010. – № 10 (4). – P. 470–478.
78. Nibuya M. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments / M. Nibuya, S. Morinobu, R. S. Duman // *J. Neurosci.* – 1995. – № 15 (11). – P. 7539–7547.
79. Paulus M. P. An insular view of anxiety / M. P. Paulus, M. B. Stein // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – № 60 (4). – P. 383–387.
80. Pharmacogenetic analysis of genes implicated in rodent models of antidepressant response: association of TREK1 and treatment resistance in the STAR (*) D study / Perlis R. H., Moorjani P., Fagerness J. [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2008. – № 33. – P. 2810–2819.
81. Phillips M. L. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder / M. L. Phillips, C. D. Ladouceur, W. C. Drevets // *Mol. Psychiatry.* – 2008. – № 13. – P. 833–857.
82. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment / E. B. Binder, D. Salyakina, P. Lichtner [et al.] // *Nat. Genet.* – 2004. – № 36. – P. 1319–1325. 10
83. Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy / Wilkie M. J., Smith G., Day R. K. [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2009. – № 9. – P. 61–70.
84. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression / vanRossum E. F., Binder E. B., Majer M. [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – № 59. – P. 681–688.
85. Price J. L. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders / J. L. Price, W. C. Drevets // *Trends. Cogn. Sci.* – 2012. – № 16 (1). – P. 61–71.
86. Rangel A. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making / Rangel A., Camerer C., Montague P. R. // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – № 9 (7). – P. 545–556.
87. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression / G. Kronenberg, L. Tebartz van Elst, F. Regen [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2009. – № 43. – P. 1112–1117.
88. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder / D. A. Pizzagalli, A. J. Holmes, D. G. Dillon [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2009. – № 166. – P. 702–710.
89. Repeated social defeat-induced depression-like behavioral and biological alterations in rats: involvement of cholecystokinin / C. Becker, B. Zeau, C. Rivat [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2008. – № 13 (12). – P. 1079–1092.
90. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus / M. D. Greicius, B. H. Flores, V. Menon [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2007. – № 62 (5). – P. 429–437.
91. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus / Sheline Y. I., Price J. L., Yan Z., Mintun M. A. // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2010. – № 107 (24). – P. 11020–11025.
92. Role for the kinase SGK1 in stress, depression, and glucocorticoid effects on hippocampal neurogenesis / C. Anacker, A. Cattaneo, K. Musaeelyan [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2013. – № 110 (21). – P. 8708–8713.
93. Ryan K. M. Electroconvulsive stimulation alters levels of BDNF-associated microRNAs / Ryan K. M., O'Donovan S. M., McLoughlin D. M. // *Neurosci. Lett.* – 2013. – № 549. – P. 125–129.
94. Schultz W. Behavioral dopamine signals / W. Schultz // *Trends Neurosci.* – 2007. – № 30. – P. 203–210.
95. Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR): effects of neutral and undefined conditions on amygdala activation / A. Heinz, M. N. Smolka, D. F. Braus [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2007. – № 61. – P. 1011–1014.
96. Shelton R. C. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression / R. C. Shelton, A. H. Miller // *Prog. Neurobiol.* – 2010. – № 91 (4). – P. 275–299.
97. Singer T. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty / T. Singer, H. D. Critchley, K. Preusschoff // *Trends Cogn Sci.* – 2009. – № 3 (8). – P. 334–340.
98. Sleep disturbances and depressed mood: a harmful combination associated with increased leptin levels in women with normal weight / S. Häfner, J. Baumert, R. T. Emeny [et al.] // *Biol Psychol.* – 2012. – № 89 (1). – P. 163–169.
99. Sporns O. *Networks of the Brain* / O. Sporns. – MIT Press, 2011. 96
100. Spreng R. N. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis / R. N. Spreng, R. A. Mar, A. S. Kim // *J. Cogn. Neurosci.* – 2009. – № 21 (3). – P. 489–510.
101. Sridharan D. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks / D. Sridharan, D. J. Levitin, V. Menon // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2008. – № 105 (34). – P. 12569–12574.
102. Sullivan P. F. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis / P. F. Sullivan, M. C. Neale, K. S. Kendler // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – № 157. – P. 1552–1562.
103. The FKBP5-gene in depression and treatment response—an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort / Lekman M., Laje G., Charney D. [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2008. – № 63. – P. 1103–1110.
104. The relationship between panic disorder and major depression. A new family study / Weissman M. M., Wickramaratne P., Adams P. B. [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993. – № 50. – P. 767–780.
105. Uher R. The role of genetic variation in the causation of mental illness: an evolution-informed framework / R. Uher // *Mol. Psychiatry.* – 2009. – № 14. – P. 1072–1082.
106. Variation in catechol-O-methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder / R. H. Perlis, B. Fijal, D. H. Adams [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2009. – № 65. – P. 785–791.
107. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment / F. J. McMahon, S. Buervenich, D. Charney [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – № 78. – P. 804–814.
108. Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5-HTTLPR genotype and personality style / A. Bertolino, G. Arciero, V. Rubino [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – № 57. – P. 1517–1525.

109. Villanueva R. *Neurobiology of Major Depressive Disorder* / R. Villanueva // *Neural Plast.* – 2013. – doi: 10.1155/2013/873278.
 110. Watson S. *HPA axis function in mood disorders* / S. Watson, P. Mackin // *Psychiatry.* – 2006. – № 5 (5). – P. 166–170.
 111. *What goes down must come up: role of the posteromedial cortices in encoding and retrieval* / Vannini P, O'Brien J, O'Keefe K, [et al.] // *Cereb. Cortex.* – 2011. – № 21 (1). – P. 22–34.

112. *Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies* / J. R. Binder, R. H. Desai, W. W. Graves, L. L. Conant // *Cereb Cortex.* – 2009. – № 19 (12). – P. 2767–2796.
 113. *Association between glycogen synthase kinase-3 β gene polymorphisms and major depression and suicidal behavior in a Korean population* / H. K. Yoon, Y. K. Kim // *Prog. Neuro. Psychopharmacol. Biol Psychiatry.* – 2010. – № 34. – P. 331–334.

НЕЙРОБИОЛОГИЯ ДЕПРЕСИИ: ОТ АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДО МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ

О.А. Левада

У даному огляді ми розглядаємо сучасні досягнення у вивченні нейробіології великого депресивного розладу. Обговорюються наявні анатомо-функціональні дані нейровізуалізаційних досліджень, порушення у комплексній сигнальній сітці, що включає гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну вісь, експресію ростових факторів, мікроРНК, вироблення прозапальних цитокінів, порушення продукції гастроінтестинальних пептидів, а також генетичні аспекти даного розладу.

Ключові слова: великий депресивний розлад, анатомо-функціональні механізми, молекулярні механізми, генетичні передумови.

NEUROBIOLOGY OF DEPRESSION: FROM ANATOMIC-FUNCTIONAL TO MOLECULAR MECHANISMS

O. Levada

In this review we survey current developments in the neurobiology of major depressive disorder. The anatomic-functional data from neuroimaging studies, alterations of a complex signaling network, which includes the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the growth factor expression, the production of microRNAs, the expression of proinflammatory cytokines, and the abnormal delivery of gastrointestinal peptides as well as genetic aspects that are relevant for assessment and treatment selection of this disorder are discussed.

Key words: major depressive disorder, anatomic-functional mechanisms, molecular mechanisms, genetic prerequisites.

УДК 616.895.87-008+616.892

Н.А. Дзеружинская

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

dzeruzhinskaya@mail.ru

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) оказывает существенное влияние на различные сферы психической деятельности (эмоциональные и когнитивные проявления), видоизменяя клиническую картину психических расстройств и структуру когнитивных нарушений.

Методы. Для изучения проявлений основного заболевания использованы шкала PANSS (при параноидной шизофрении) и шкала оценки тяжести депрессивного расстройства Гамильтона HDRS (при депрессивных расстройствах). Скрининг наличия когнитивных нарушений проводился с помощью Монреальского когнитивного теста (MoCA), для оценки структуры и степени их выраженности использована соответствующая батарея методик.

Результаты. Выявлены когнитивные нарушения у женщин с депрессивными расстройствами и АГ, касающиеся объема, устойчивости и целенаправленности внимания, умеренного снижения памяти и способности к абстрагированию и обобщению, а также в виде нарушений зрительно-конструктивных и исполнительских навыков. Больные с параноидной шизофренией, сочетанной с АГ, продемонстрировали дефицит в области объема и селективности внимания, а также нарушение исполнительской функции, коррелирующее с позитивной, и с негативной симптоматикой, дефицит вербальной ассоциативной производительности, связанный с выраженностью негативной симптоматики.

Выводы. АГ, сопутствующая психическим расстройствам (шизофрения, депрессивное расстройство), видоизменяет когнитивную дисфункцию при этих заболеваниях. Своевременное выявление и лечение коморбидной АГ способствует замедлению нарастания когнитивных нарушений и поддержанию хорошего комплаенса между врачом и пациентом.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, психические расстройства, депрессия, параноидная шизофрения, психофармакотерапия.

Актуальность. На современном этапе развития психиатрической науки основными актуальными вопросами по-прежнему остаются течение и прогноз психических расстройств. Особое значение приобретают эти вопросы в связи с появлением новых психофармакотерапевтических средств и изучением коморбидности психических нарушений как в рамках собственно психических

расстройств, так и в виде сочетаний с различными соматическими заболеваниями. Большинство исследований посвящено изучению чистых нозологических форм, однако в реальной практике часто приходится сталкиваться с сочетанной патологией. Результаты исследования САТІЕ (клиническое исследование эффективности применения антипсихотиков) наглядно продемонстри-