

ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ И ПОИСКИ НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Поступил 11.05.14

Состояние депрессии – угрожающая жизни тяжелая психическая патология, которая ежегодно охватывает все большее количество людей. Депрессия повышает риски суицида и развития сердечно-сосудистых, метаболических и других заболеваний. Терапия депрессивного синдрома в настоящее время недостаточно эффективна. Трудности терапии данного синдрома в значительной мере обусловлены тем, что он представляет собой континуум субсиндромов, имеющих различную нейрофизиологическую и нейрохимическую природу. В настоящем обзоре рассмотрены функциональные изменения в трех основных лимбических структурах – медиальной префронтальной коре, прилежащем ядре и базолатеральном ядре миндалина – при поведенческой депрессии у животных, индуцируемой повторным введением глюкокортикоидов, хроническим воспалением/болью или абстинентным синдромом после отмены вызвавших развитие зависимости фармакологических агентов. На основании выявленных функциональных нарушений в нейронных ансамблях указанных лимбических структур предлагаются ряд возможных путей оптимизации терапии различных вариантов депрессивного синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессивный синдром, медиальная префронтальная кора (мПФК), прилежащее ядро (ПЯ), миндалина, синаптическая передача, синаптическая пластичность, функциональные нарушения, фармакологическая коррекция.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из основных угроз психическому здоровью человечества является существенное повышение частоты развития депрессивного синдрома. Последний представляет собой важнейший феномен, связанный с такими психическими заболеваниями, как монополярная депрессия и маниакально-депрессивный психоз. Монополярная депрессия – тяжелое, угрожающее жизни психическое заболевание, которым в настоящее время во всем мире страдают более 340 млн. людей; предполагают, что к 2030 г. депрессия станет одним из трех наиболее распространенных заболеваний. Состояние депрессии обуславливает повышение риска развития сердечно-сосудистых и метаболических патологий, а также склонности к суициду [1, 2]. Кроме того, депрессивный синдром характерен для целого ряда соматических заболеваний – онкологи-

ческих, воспалительных, эндокринных (сахарного диабета и гипотиреоза), нейродегенеративных (болезней Альцгеймера и Паркинсона), а также постинсультных и постинфарктных состояний. Развитие депрессивного синдрома может быть следствием побочного действия лекарственных средств, применяемых при тех или иных патологиях, – глюкокортикоидов (ГК), антигипертензивных средств, иммуномодуляторов, интерферонов и др. Наконец, важнейшим компонентом проявления абстиненции после прекращения поступления в организм фармакологических агентов, вызывающих развитие зависимостей, также является формирование выраженного депрессивного синдрома.

Депрессия представляет собой комплексное расстройство и многомерный феномен. Очевидно, что та или иная степень депрессивности присуща многим индивидуумам, у которых, тем не менее, изменения психического состояния не достигают уровня, соответствующего диагностическим критериям выраженной депрессии. Считают, что естественные и четкие границы между дистимией и большим, малым и остаточным депрессивными субсиндромами

¹Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины (Украина).

Эл. почта: evdokimov.dmit@yandex.ru (Д. В. Евдокимов).

отсутствуют [3]. Все эти расстройства представляют собой компоненты психопатологического континуума с общими депрессивными чертами. В то же время отдельные составляющие данного континуума могут быть синдромами недепрессивной природы. Подобная констатация подтверждается и тем, что фармакологические агенты, являющиеся антидепрессантами, проявляют свою терапевтическую эффективность не только при депрессии как таковой, но и при дистимии, тревожно-фобических, панических, обсессивно-компульсивных и посттравматических стрессиндуцированных расстройствах. Именно многомерность депрессивного синдрома, индивидуальный характер комбинаций составляющих его субсиндромов в каждом отдельном случае, коморбидность с другими недепрессивными психопатологическими субсиндромами существенным образом затрудняют лечение соответствующих психопатологических состояний и требуют разработки новых подходов и направлений в таком лечении.

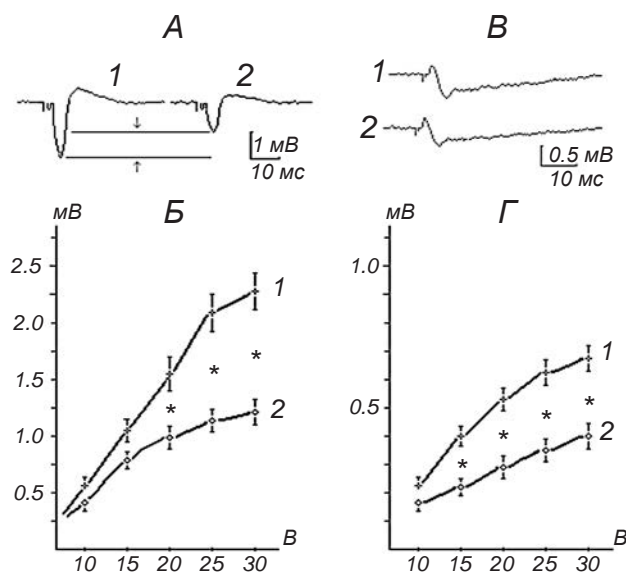
ДЕПРЕССИВНЫЙ СИНДРОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ИЗБЫТКОМ ГК

При моно- и биполярной депрессии в большинстве случаев наблюдаются гиперкортизолемиа и пониженные результаты дексаметазонового супрессивного теста; такие же проявления характерны для болезни Иценко – Кушинга и развиваются при длительной кортикостероидной терапии [4]. Рассмотрим ряд нейрофизиологических и нейрохимических аспектов действия избытка кортикостероидов, приводящего к развитию поведенческой депрессии, на нейронные системы медиальной префронтальной коры (мПФК), вентрального стриатума (прилежащего ядра – ПЯ) и базолатерального ядра миндалины, т. е. основных переднемозговых структур, вовлеченных в развитие депрессивного синдрома [5].

На рис. 1 представлены изменения амплитуд внеклеточно отводимых от срезов мозга крыс популяционных ВПСП (пВПСП) пирамидных нейронов слоя 5 дорсальной прелимбической области мПФК, вызываемых электрической стимуляцией слоев 2/3 после хронического (в течение семи дней) введения животным дексаметазона с питьевой водой в суточной дозе 2 мг/кг. Видно, что в этих условиях амплитуды синаптических потенциалов и их НМДА-компонентов уменьшаются. Максимальные амплитуды пВПСП в условиях по-

добных опытов снижались примерно на 1.25, а их НМДА-компонента – на 0.35 мВ. Данные факты свидетельствуют о том, что хроническое воздействие повышения уровня дексаметазона приводит к подавлению активности как АМРА-, так и НМДА-рецепторов, имеющих постсинаптическую локализацию. Следует упомянуть, что в указанных условиях не наблюдалось изменений величин облегчения пВПСП пирамидных нейронов при парных раздражениях с межстимульным интервалом 50 мс [6].

Воздействие хронического стресса или длительное введение кортикостерона вызывает у ювенильных крыс развитие поведенческой депрессии. В срезах мПФК данных животных выявлялось существенное угнетение глутаматергической синаптической передачи. Указанный эффект обусловливается негативной регуляцией (down-regulation) активности АМРА- и НМДА-рецепторов. В основе это-



Р и с. 1. Снижение амплитуд популяционных ВПСП (пВПСП) пирамидных нейронов слоя 5 медиальной префронтальной коры (А, Б) и их НМДА-компонентов (Б, Г) в условиях хронического введения дексаметазона [6].

А, В – образцы максимальных пВПСП пирамидных нейронов (А) и их НМДА-компонентов (В), усредненных по 10 реализациям, в контрольных условиях (1) и на фоне хронического введения дексаметазона (2) соответственно. Б, Г – графики зависимости средних амплитуд пВПСП (Б) и их НМДА-компонентов (Г) от интенсивности пресинаптической стимуляции (В) в контроле (1) и на фоне хронического введения дексаметазона (2) соответственно. *Различия статистически достоверны при $P < 0.05$.

Р и с. 1. Зниження амплітуд популяційних ЗПСР пірамідних нейронів шару 5 медіальної префронтальної кори (А, Б) та їх НМДА-компонентів (Б, Г) в умовах хронічного введення дексаметазону [6].

го феномена лежит усиление деградации GluA1- и GluN1-субъединиц ионотропных глутаматных рецепторов, реализуемой с участием убиквитин-протеасом с помощью E3-убиквитинлигаз Nedd4-1 и Fbx2 соответственно [7].

Приведенные данные указывают на то, что повышение уровня ГК, вызывающее развитие депрессивного синдрома, обуславливает угнетение возбуждающей синаптической передачи в проекционных нейронах мПФК и нарушает функциональную активность упомянутой зоны коры. Последняя связана с другими лимбическими структурами, в частности с ПЯ (*nucl. accumbens*) и латеральной миндалиной [8]. Необходимо подчеркнуть, что угнетение возбуждающей синаптической передачи в мПФК в условиях индуцированного избытком ГК депрессивного синдрома происходит на фоне повышения внеклеточного уровня глутамата в указанной области мозга. Влияние хронического воздействия избытка ГК на высвобождение глутамата исследовано недостаточно. Согласно имеющимся данным, повторные стрессогенные воздействия на крыс, реализуемые с интервалом 2.5 ч, вызывают усиление высвобождения глутамата в гиппокампе. Интенсивность и длительность такого усиления длительное время остаются постоянными, в то время как в префронтальной коре (ПФК) этот эффект снижается [9]. Контрольное дополнительное дискретное стрессогенное воздействие на фоне влияния трехнедельного хронического иммобилизационного стресса вызывало возрастание внеклеточного уровня глутамата в гиппокампе, определяемого с использованием техники микродиализа. Такое увеличение было большим по амплитуде и продолжительности по сравнению с наблюдаемым у контрольных животных [10]. Подобные данные позволяют думать, что в гиппокампе хронические воздействия стресса и введения ГК усиливают, а в ПФК – угнетают высвобождение глутамата, но в обеих структурах упомянутые влияния затрудняют терминацию действия указанного трансмиттера. Помимо воздействия на высвобождение глутамата, увеличение уровня ГК оказывает влияние на клиренс этого передатчика. При хроническом воздействии стресса и ГК в течение трех недель клиренс глутамата в гиппокампе, стриатуме и ПФК снижался в связи с угнетением активности глиальных и нейронных глутаматных транспортеров [11].

В связи со всем вышесказанным возникает вопрос о природе даун-регуляции GluA1- и GluN1-субъединиц – связана ли она с первичным дей-

ствием ГК на механизмы рециклинга указанных субъединиц или опосредована глутаматом по механизму гомеостатической пластичности. Снижение активности нейронного транспортера глутамата, имеющего постсинаптическую локализацию, приводит к инициации выхода глутамата за пределы синапсов, активации GluN2B- содержащих НМДА-рецепторов, имеющих парасинаптическую локализацию, и запуску процессов убиквитинации и протеасомального разрушения AMPA-рецепторов [12]. Интересно отметить, что постнатальный стресс крысят, вызываемый материнской депривацией, в последующем приводит к усилению экспрессии глиального транспортера EAAT2, но в то же время в гиппокампе взрослых крыс происходит даун-регуляция нейронного транспортера EAAT3, уровень глутамата в гиппокампе возрастает, и развивается поведенческая депрессия [13].

Таким образом, создается впечатление, что и при моно- и биполярной депрессии, связанной с повышением уровня ГК в мозгу, и при хронических стрессогенных воздействиях, обуславливающих развитие поведенческой депрессии у животных, клиренс глутамата замедляется. Это приводит к активации экстрасинаптических GluN1/GluN2B- НМДА-рецепторов, а также метаботропных 2/3-глутаматных рецепторов, убиквитинации и протеасомной деградации постсинаптических AMPA-рецепторов. Последние процессы вызывают угнетение возбуждающей глутаматергической синаптической передачи в ПФК и развитие эмоционального и когнитивного дефицита, характерного для депрессивного синдрома.

Другая структура, существенно вовлеченная в формирование некоторых составляющих депрессивного синдрома, – миндалина, особенно ее базолатеральная часть (БЛМ). Ядра миндалины имеют двусторонние связи с ПФК, гиппокампом, дорсальным и вентральным стриатумом, в том числе с ПЯ. Нисходящие проекции БЛМ направляются в гипоталамус и структуры среднего и продолговатого мозга [14]. Воздействие избытка ГК и хронического стресса приводит к усилению возбуждающей глутаматергической передачи в БЛМ. Однако этот эффект связан не только с влиянием ГК на глутаматергическую систему; он преимущественно обусловлен ослаблением тормозной ГАМК-эргической нейротрансмиттерной передачи. Действительно, стрессогенные воздействия и введение кортикостерона экспериментальным животным повышают возбудимость проекционных нейронов БЛМ, причем данный эффект

не воспроизводится на фоне блокирования ГАМК_A-рецепторов бикакуллином [15]. Показано также, что кортикостерон при воздействии на пирамидные нейроны БЛМ угнетает активность котранспортера K⁺ и Cl⁻ (KCC2) и уменьшает трансмембранный градиент для хлора. Это и лежит в основе ослабления ГАМК-эргического торможения [16]. Активация ГАМК_A-рецепторов обуславливает шунтирование трансмембранных токов, индуцируемых активацией НМДА-рецепторов. В данных условиях растет функциональная активность последних рецепторов, и это усиливает пластические процессы в БЛМ. Действительно, при воздействии хронического стресса наблюдаются удлинение дендритов пирамидных нейронов БЛМ и существенное увеличение количества дендритных шипиков [17]. Важно, что вызываемое избытком ГК ремоделирование дендритного аппарата пирамидных нейронов БЛМ очень тесно коррелирует с возрастанием уровня тревожности у животных [18, 19]. Поскольку депрессивный синдром в значительной степени коморбиден с синдромом повышенной тревожности, именно усиление активности БЛМ и определяет главным образом тревожный компонент состояния депрессии.

Стресс и депрессивный синдром изменяют функциональную активность мезоаккумбентной дофаминергической (ДА-эргической) системы, которая в существенной мере ответственна за регуляцию мотивации и целенаправленного поведения [20]. При повышении уровня ГК в мозгу усиливается высвобождение ДА в ПЯ (т. е. в компоненте стриатума). Нейроны ПЯ получают глутаматергические проекции от гиппокампа, ПФК, БЛМ и ДА-эргические проекции от верхней тегментальной области (ВТО) [21]. Это создает предпосылки для развития ГК-индуцированной синаптической пластичности. В исследованиях глутаматергической синаптической передачи в срезах мозга мышей, которых подвергали сеансам форсированного плавания в холодной воде в течение двух дней, было выявлено увеличение отношения амплитуд ответов, опосредуемых активацией AMPA- и НМДА-рецепторов (AMPA/НМДА), в средних шипиковых нейронах раковины (shell), но не сердцевины (core) ПЯ. Это отношение рассматривается как мера синаптической эффективности. Данный эффект воспроизводился в условиях введения кортикостерона, но ослаблялся блокатором ГК-рецепторов RU486. При воздействии хронического холодового стресса наблюдали также увеличение ампли-

туд, но не частоты миниатюрных возбуждающих постсинаптических токов – ВПСТ (мВПСТ), опосредуемых активацией постсинаптических AMPA-, но не НМДА-рецепторов [22]. В ранее выполненных исследованиях было установлено, что избыток ГК и стресс усиливают синтез белка Fos – продукта гена «раннего реагирования» *c-fos*, в частности его компонента ΔFosB, что способствует увеличению экспрессии субъединиц GluA2 [23] и повышению активности кортико-аккумбентных синапсов. Следовательно, в отличие от изменений в мПФК, увеличение уровня ГК приводит к повышению активности нейронов раковины ПЯ подобно тому, что происходит в БЛМ. В первом случае, однако, это обусловлено интенсификацией глутаматергической, а во втором – угнетением ГАМК-эргической передачи.

ДЕПРЕССИВНЫЙ СИНДРОМ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ ДЕЙСТВИЕМ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛЕНИЯ/БОЛИ

Хроническое воспаление и боль как основной феномен, сопровождающий воспаление, в значительной степени коморбидны с депрессией. Действительно, у больных с хроническим воспалением и/или хронической болью было выявлено повышение уровней цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ) ИЛ 6 и ИЛ 1-бета, фактора некроза опухоли (ФНО-альфа) и С-реактивного белка [24, 25]. Эти же признаки воспаления обнаруживались у пациентов с монополярной депрессией, но не страдающих воспалительными заболеваниями [26]. Цитокины после их проникновения в мозг могут заметно изменять обмен моноаминов. Это подтверждается нашими данными ([27], см. таблицу). Аппликация 30 мкМ серотонина (5-НТ) на срезы гиппокампа обуславливала уменьшение амплитуд антидромных популяционных пиков (ПП) пирамидных нейронов области CA1 в среднем на 67.4 ± 6.2 %. Селективный же агонист 5-НТ_{1A}-рецепторов буспирон (20 мкМ) снижал амплитуду ПП на 39.4 ± 3.3 %. На фоне поведенческой депрессии, развивавшейся у крыс в результате действия хронического воспаления, эффект аппликации 5-НТ ослаблялся почти вдвое, в то время как эффект буспилона не претерпевал достоверных изменений ([27], см. таблицу). В отличие от буспилона, который не подвергается захвату в варикозитеты серотонинергических нейронов, захват собственно серотонина в данных

Влияние серотонина (5-ГТ), норадреналина и буспилона на амплитуду антидромных популяционных пиков пирамидных нейронов области CA1 в контроле и на фоне хронического воспаления [27]**Вплив серотоніну (5-ГТ), норадреналіну та буспірону на амплітуду антидромних популяційних піків пірамідних нейронів ділянки CA1 у контролі та на тлі хронічного запалення [27]**

Условия эксперимента	Снижение амплитуды, вызываемое аппликацией		
	30 мкМ 5-ГТ	30 мкМ норадреналина	20 мкМ буспилона
Контроль	67.4 ± 6.2 %	41.4 ± 4.2 %	39.4 ± 3.3 %
Хроническое воспаление	36.7 ± 4.1 %*	43.1 ± 4.1 %	51.5 ± 4.7 %

Примечания. В каждом столбце представлены среднее ± ошибка среднего. Звездочкой отмечен случай статистически достоверного отличия величин от контроля при $P < 0.05$.

условиях существенно увеличивался, и это определяло ослабление его угнетающего действия. Подобно серотонину норадреналин (НА) также удаляется транспортерами из внеклеточных пространств, но эффекты указанного моноамина на фоне данной формы поведенческой депрессии не меняются. Таким образом, для обусловленной наличием воспаления поведенческой депрессии характерно ослабление влияния серотонинергических нейронов, связанное с усилением поглощения серотонина нейронами и снижением его внеклеточной концентрации в проекционных зонах.

Кроме того, провоспалительные цитокины усиливают продукцию кортиколиберина, что повышает уровень ГК в плазме крови и мозгу [25]. У пациентов с депрессией была выявлена положительная корреляция между уровнем провоспалительных пептидов и гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС); в условиях же ремиссии уровень цитокинов снижался, а активность упомянутой системы ослаблялась [28]. Наконец, цитокины в существенной степени участвуют в регуляции ноцицептивных реакций. У пациентов с хроническим региональным болевым синдромом уровни мРНК и экспрессия пептидов ТНФ-альфа и ИЛ-2 повышались, тогда как экспрессия мРНК и пептидов противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 была снижена [29].

При связанной с хроническим асептическим воспалением поведенческой депрессии у крыс наблюдали изменения глутаматергической передачи в синапсах, образованных аксонами нейронов слоев 2/3 и дендритами пирамидных нейронов слоя 5 в дорсальной части прелимбического отдела мПФК [27]. Действительно, судя по кривым зависимости амплитуды пВПСП от интенсивности пресинаптической стимуляции (рис. 2), можно говорить о достоверном снижении амплитуд этих потенциалов на фоне поведенческой депрессии. В то же время в

данных условиях амплитуды НМДА-компонентов пВПСП пирамидных нейронов возрастали.

Природа угнетения возбуждающей глутаматергической передачи в мПФК пока не ясна. В исследованиях на крысах с послеоперационным болевым синдромом и экспериментальным артритом было выявлено нарушение когнитивных процессов, очевидно, обусловленное снижением активности проекционных нейронов прелимбической области. Данный эффект устранялся блокатором ГАМК_A-рецепторов бикикуллином без существенного изменения активности проекционных нейронов передней поясной коры (ППК). Уменьшение активности нейронов мПФК у животных с экспериментальным артритом наблюдали при локальном введении в указанную структуру агониста mGluR1 DHPG [30,

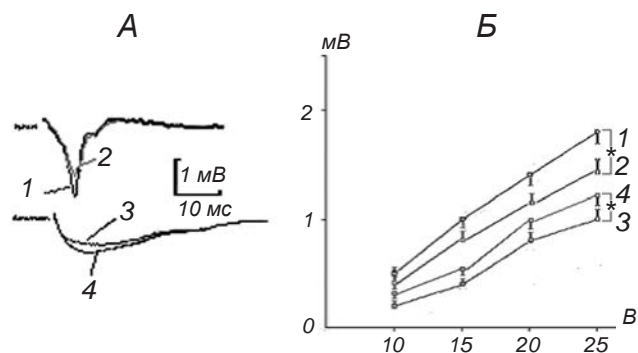


Рис. 2. Снижение амплитуд популяционных ВПСП (пВПСП) пирамидных нейронов слоя 5 медиальной префронтальной коры и увеличение их НМДА-компонентов в условиях хронического воспаления [27].

А – образцы максимальных пВПСП пирамидных нейронов (вверху) и их НМДА-компоненты (внизу) в контрольных условиях (1 и 3) и на фоне воспаления (2 и 4). Б – графики зависимости средних амплитуд пВПСП и их НМДА-компонентов (мВ) от интенсивности пресинаптической стимуляции (В) в контроле (1 и 3) и на фоне воспаления (2 и 4). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Рис. 2. Зниження амплітуд популяційних ВПСП пірамідних нейронів шару 5 медіальної префронтальної кори та збільшення їх НМДА-компонентів в умовах хронічного запалення [27].

31]. Это позволяет думать, что угнетение активности нейронов прелимбической коры в условиях вызванного хроническим воспалением депрессивного синдрома обусловлено глутаматной активацией mGluR1 на мембранах ГАМК-эргических интернейронов и усилением торможения активности проекционных нейронов, опосредуемого активацией ГАМК_A-рецепторов. Другой компонент ослабления глутаматергической передачи в мПФК может быть связан с нарушением обмена серотонина. Провоспалительные цитокины повышают активность индоламин-2,3-диоксигеназы в печени и мозгу и усиливают метаболизм триптофана по кинурениновому пути. В результате в мозгу повышается уровень метаболита кинуренина – хинолиновой кислоты, которая является эндогенным агонистом НМДА-рецепторов и усиливает пресинаптическое высвобождение глутамата [32]. Можно думать, что, подобно ГК, хинолиновая кислота вызывает перманентное повышение уровня глутамата в мПФК; обе упомянутые кислоты активируют парасинаптические НМДА-рецепторы, содержащие в себе GluN2B-субъединицу, и усиливают эндоцитоз AMPA-рецепторов. Подтверждением этого служат наблюдения, согласно которым блокатор НМДА-рецепторов кетамин устранял у грызунов проявления поведенческой депрессии, вызванной как наличием воспаления, так и действием провоспалительного липополисахарида, а эффект кетамина устранялся блокатором AMPA-рецепторов NBQX [27, 33].

В то же время причина усиления ответов проекционных нейронов прелимбической области, опосредуемых активацией НМДА-рецепторов, пока остается непонятной (рис. 2). Очевидно, что это не связано с усилением пресинаптического высвобождения глутамата, поскольку амплитуда «быстрых» ВПСП снижается. Не исключено, что данный эффект связан с ослаблением 5-НТ-эргических влияний, поскольку серотонин через посредство 5-НТ_{1A}-рецепторов обуславливает тоническую негативную регуляцию GluN2B-содержащих НМДА-рецепторов в постсинаптических уплотнениях [34]. Наконец, воспаление и боль приводят к развитию неодинаковых нейропластических процессов в дорсальных и вентральных отделах мПФК. На фоне вызванного хронической нейропатической болью депрессивного синдрома наблюдали увеличение экспрессии GluN2B-содержащих НМДА-рецепторов и усиление постсинаптических ответов на локальную активацию у нейронов слоев 2/3, но не слоя 5 ППК

[35, 36]. Связанная с действием хронической боли позитивная регуляция (up-regulation) активности НМДА-рецепторов в нейронах ППК может быть обусловлена усилением экспрессии рецепторных субъединиц или/и являться следствием усиления их фосфорилирования. Установлено, однако, что позитивная регуляция GluN2B-субъединиц на фоне хронической нейропатической боли не сопровождается усилением степени фосфорилирования этих субъединиц [37].

Другая переднемозговая структура, вовлеченная в развитие депрессивного синдрома в условиях действия хронической боли или воспаления, – миндалевидный комплекс. Как установлено, оба упомянутых патологических процесса инициируют развитие своеобразной формы нейропластичности в ядрах миндалина, которая проявляется в перманентном повышении активности нейронов этих ядер. Так, введение бактериального липополисахарида, которое имитирует воспалительный процесс у животных, вызывает существенное повышение активности амигдалярных нейронов. О таком повышении можно судить по экспрессии белка c-Fos в центральном ядре миндалина (ЦМ) и (в меньшей степени) в БЛМ. На поведенческом уровне гиперактивация миндалина сопровождалась снижением двигательной и исследовательской активности крыс в «открытом поле» и повышением уровня тревожности [38]. fMRI-исследования у людей с наличием воспалительных процессов позволили выявить значительное увеличение степени активации миндалина в условиях предъявления угрожающих стимулов [39]. При ноцицептивных воздействиях, как и при воспалении, происходит возбуждение нейронов центрального ядра амигдалярного комплекса. Действительно, ноцицептивная стимуляция поверхностных или глубоких тканей вызывает возбуждение нейронов ЦМ и БЛМ. Сенситизация нейронов миндалина при действии болевых раздражителей опосредована активацией метаболитных глутаматных (1/5) и НМДА-рецепторов [40]. Введение блокаторов кортиколибериновых (CRF1)-рецепторов в ЦМ либо его разрушение с помощью иботеновой кислоты, а также деструкция БЛМ препятствовали развитию хронической нейропатической боли и повышению уровня тревожности у животных [41, 42]. Поскольку между ПФК и миндалевидным комплексом существуют двусторонние связи, возникает вопрос о механизме развития гиперактивности миндалина при депрессивном синдроме различного генеза. Связана ли такая гиперактивность

с таламическими или кортикальными влияниями? Учитывая наличие и прямых, и опосредованных таламусом связей между упомянутыми структурами, однозначно решить эту проблему пока не представляется возможным [43].

Хроническое воспаление и сопутствующая ему хроническая боль обуславливают инициацию пластических изменений нейронов и в другой лимбической структуре – ПЯ. Непродолжительное болевое влияние действует как аверсивный стимул, снижая уровень ДА в ПЯ и подавляя активность проекционных нейронов этого ядра. Прекращение же болевого воздействия приводит к повышению уровня ДА в упомянутом ядре и облегчению активности его нейронов и воспринимается как вознаграждение [44]. В то же время вызываемая воспалением хроническая боль устраняет эффект вознаграждения после выключения непродолжительного термального ноцицептивного воздействия [45]. Наблюдаемую феноменологию связывают с уменьшением объема ПФК и ослаблением кортико-аккумбентных связей [46]. Следует, однако, признать, что нейрохимические и синаптические механизмы снижения активности средних шипиковых нейронов ПЯ в условиях действия хронической боли и воспаления окончательно не выяснены.

ДЕПРЕССИВНЫЙ СИНДРОМ, СВЯЗАННЫЙ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

После отмены поступления фармакологических агентов, вызывающих развитие зависимости, у индивидуумов развиваются психопатологические реакции, которые являются компонентами континуума депрессивного синдрома. К числу таких реакций относят снижение мотиваций, беспомощность, ангедонию, нарушения сна и аппетита, повышение тревожности и др. В основе этих нарушений лежат различные формы вызванной действием фармакологических веществ адаптивной пластичности нейронных ансамблей ВТО, ПЯ и ПФК [47].

Данные об изменениях нейрохимических процессов в ПФК, происходящих в условиях развития фармакологической зависимости, очень скудны. В условиях эксперимента после прекращения самовведения героина в ПФК были выявлены усиление эндочитога GluA2-субъединиц и снижение отношения AMPA-/НМДА-рецепторов [48], хотя в процессе введения упомянутого опиата эффек-

тивность глутаматергической передачи не изменялась. В течение 14 дней после отмены кокаина наблюдали усиление экспрессии GluN2B-субъединиц НМДА-рецепторов в ППК [49] и усиление транспорта указанных рецепторов в синапсомы. В этих же условиях усиливалась экспрессия нейротрофина (BDNF) в мПФК крыс, отмечалась негативная регуляция ГАМК_A-рецепторов и повышалась функциональная активность НМДА-рецепторов [50] в пирамидных нейронах слоя 5 мПФК.

Фармакологические вещества, вызывающие развитие зависимости, индуцируют усиление пластичности в ГАМК-эргических нейронах ПЯ. Это интерпретируется как адаптационный феномен. В срезах мозга мышей, исследуемых спустя две недели после прекращения хронического введения кокаина, амплитуды постсинаптических AMPA-токов в синапсах, образованных аксонами нейронов мПФК и дендритами нейронов раковины ПЯ, были увеличенными. Это сопровождалось ростом мембранной экспрессии AMPA-рецепторов [51, 52]. Интересно, что индуцируемое с помощью вирусов увеличение экспрессии GluA2-субъединиц в ПЯ или введение в данную структуру AMPA усиливало вознаграждающее действие кокаина и восстанавливало у животных потребность получать этот агент после его отмены [53]. Необходимо отметить, что если в синапсах средних шипиковых нейронов ПЯ интактных животных преобладают AMPA-рецепторы, содержащие в себе GluA2-субъединицу, то через шесть недель после прекращения самовведения кокаина относительное количество AMPA-рецепторов с GluA1-субъединицей возрастает. Кроме того, через один-два дня после прекращения повторного введения кокаина в раковине ПЯ увеличивалось количество «молчащих» синапсов с НМДА-рецепторами, имеющими GluN2B-субъединицу [54]; это создает предпосылки для увеличения мембранной экспрессии AMPA-рецепторов и отношения AMPA-/НМДА-рецепторов.

В период отмены вызывающих развитие зависимости агентов эффективность глутаматергических синапсов ДА-эргических нейронов ВТО изменяется. Это проявлялось в увеличении отношения AMPA-/НМДА-рецепторов. Измерения элементарных синаптических реакций нейронов ВТО показали, что в течение длительного времени после прекращения введения кокаина амплитуды ВПСТ, опосредуемых активацией AMPA-рецепторов и каналов входящего тока, увеличиваются, а амплитуды НМДА-ВПСТ снижаются. Это объясняет, по-

чему в указанных синапсах ослаблена длительная потенциация (ДП), но усилена длительная депрессия (ДД) синаптической передачи [55, 56]. Рост амплитуд АМРА-ВПСТ не является следствием увеличения количества постсинаптических АМРА-рецепторов; в данном случае происходит изменение их субъединичной композиции. Количество содержащих GluA2-субъединицу АМРА-рецепторов снижается, и они замещаются обладающими более высокой элементарной проводимостью АМРА-рецепторами, в которых GluA2-субъединицы отсутствуют [57]. Эта вызываемая кокаином синаптическая пластичность является НМДА-зависимой, поскольку обусловлена активацией ДА-рецепторов D1/D5 нейронов ВТО и ростом активности НМДА-рецепторов [58]. В то же время природа наблюдаемой негативной регуляции НМДА-рецепторов в ДА-эргических нейронах ВТО пока не ясна.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА

Таким образом, рассмотренные варианты депрессивного синдрома характеризуются рядом специфических нейрофизиологических и нейрохимических проявлений, однако им присущи и общие черты. Это относится прежде всего к угнетению активности вентромедиального отдела ПФК (прелимбической и инфраламбической областей). В то же время повышается активность БЛМ и (отчасти) ПЯ. Именно изменения активности указанных церебральных областей и определяют общие поведенческие проявления депрессивных синдромов различного генеза. Прежде всего это касается ангедонии, которая проявляется у экспериментальных животных в снижении электрической возбудимости зон мозга, вовлеченных в реализацию реакции вознаграждения в условиях самостимуляции, в ослаблении предпочтения приема раствора сахарозы, в усилении вознаграждающего действия приема фармакологических веществ, вызывающих развитие зависимости, и росте количества попыток их получения. Согласно существующим представлениям, в основе ангедонии при разных вариантах депрессивного синдрома лежит нарушение функционирования глутаматергических кортикоаккумулятивных связей вследствие снижения активности нейронов слоя 5 мПФК и гомеостатического

увеличения хемосенситивности постсинаптических АМРА-рецепторов средних шипиковых нейронов ПЯ [59]. В ПЯ и орбитофронтальной коре формируется сигнал удовольствия, для чего необходима активация в нейронах указанных структур μ -опиоидных, эндоканнабиноидных и ГАМК_A-рецепторов. Орбитофронтальная кора посылает информацию о вероятном получении удовольствия от вознаграждения в ППК (которая определяет возможные затраты для достижения вознаграждения) и мПФК. В последней структуре формируется решение о реализации действия, приносящего вознаграждение. В свою очередь, мПФК посылает глутаматергические афферентные входы в ПЯ, нейроны которого, помимо упомянутых, дополнительно получают входы от ДА-эргических нейронов ВТО и глутаматергических нейронов миндалины. Взаимодействие мПФК и ПЯ обеспечивает формирование мотивации целенаправленного поведенческого акта, запланированного в мПФК [60]. Таким образом, угнетение активности мПФК, с одной стороны, приводит к угнетению гедонического сигнала о вознаграждении, а с другой – к суппрессии мотивированного поведения. В частности, это проявляется в увеличении времени иммобилизации в тесте форсированного плавания при депрессивном синдроме, индуцированном хроническим воспалением и хроническим повышением уровня ГК [6, 27].

Одним из поведенческих проявлений депрессивного синдрома является аномальное повышение уровня тревожности [5, 6, 27]. Развитие тревоги и страха связывают с изменением активности нейронов ядер миндалины, септо-гиппокампального комплекса, центрального серого вещества и некоторых других мозговых структур [61]. Можно думать, что повышение уровня тревожности при рассматриваемых вариантах депрессивного синдрома связано с нарушением взаимодействия мПФК и миндалины. Аксоны проекционных нейронов вентрального отдела мПФК оканчиваются на дендритах ГАМК-эргических интернейронов интеркалярной клеточной массы, которые обеспечивают угнетение эфферентной активности миндалины. Ослабление активности мПФК способствует росту активации амигдаларных проекционных нейронов. Кроме того, гормоны стресса и провоспалительные цитокины существенно повышают активность БЛМ, что и определяет высокий уровень тревожности. Действительно, и электрическая, и химическая стимуляция миндалины существенно повышают этот уровень, а повреждение или выключение ЦМ или БЛМ

оказывает анксиолитическое действие [62, 63].

При депрессивных синдромах различного генеза нарушается поведенческая гибкость, искажается оценка текущей ситуации, затрудняются выбор правильного решения и его реализация. Действительно, в условиях вызванной хроническим воспалением и высоким уровнем ГК поведенческой депрессии существенно нарушаются процессы как обучения, так и воспроизведения навыка условно-рефлекторной реакции активного избегания [6, 27]. Указанные когнитивные нарушения связаны с угнетением активности пирамидных нейронов глубоких слоев вентромедиальной ПФК. Действительно, разрушение прелимбической и инфралимбической областей мПФК обуславливает существенные нарушения рабочей памяти, реакции избегания, экстинкцию условнорефлекторной реакции страха [64–66].

ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА

В соответствии с последней модернизированной версией классической моноаминовой гипотезы генеза депрессии считают, что во время очередного эпизода монополярной депрессии имеет место повышение активности моноаминоксидазы А (МАО-А), приводящее к усилению деградации серотонина и НА и снижению интенсивности их модулирующего влияния на нейроны лимбических структур. Изменения же плотности транспортеров моноаминов играют в снижении уровня моноаминов в мозгу второстепенную роль [67]. Таким образом, представляется очевидным, что только в случае наличия «чистого» моноаминдефицитного депрессивного синдрома наиболее эффективным средством его лечения будет использование разных функциональных классов антидепрессантов, обеспечивающих наиболее эффективное ослабление проявлений дефицита моноаминов [68]. Поскольку действие традиционных антидепрессантов ориентировано преимущественно на транспортеры моноаминов, в таких условиях вряд ли можно ожидать 100 %-ной терапевтической эффективности подобных фармакологических агентов. Действительно, в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях терапевтической активности антидепрессанта циталопрама при разных формах депрессии было выявлено, что ремиссия достига-

лась только в 28 % случаев; в остальных же сохранялись резидуальные симптомы, обуславливающие угрозу рецидивирования заболевания [69]. Поэтому лечение депрессивного синдрома с помощью психофармакологических средств первого ряда, т. е. антидепрессантов, требует использования дополнительных лекарственных средств, усиливающих действие последних.

Если депрессивный синдром сочетается с гиперкортизолиемией, это, как отмечалось ранее, приводит к повышению уровня глутамата во внеклеточных пространствах лимбических структур делая необходимой соответствующую коррекцию. Для коррекции, наряду с антидепрессантами, желательно использовать такие лекарственные вещества, как рилузол и цефтриаксон, которые усиливают глиальный клиренс глутамата и обнаруживают антидепрессантоподобную активность и в экспериментальных, и в клинических условиях [70, 71]. Помимо указанных, препаратами выбора для терапии данного варианта депрессивного синдрома, кроме антидепрессантов, могут быть блокаторы или негативные аллостерические модуляторы mGluR 2 и 3 (вещества типа MGS0039 или LY341495). Активация имеющих пресинаптическую локализацию упомянутых высокоаффинных метаболитных глутаматных рецепторов 2 и 3 угнетает пресинаптическое высвобождение медиатора в условиях повышения внеклеточного уровня глутамата, а антагонисты этих рецепторов устраняют функциональный синаптический дефицит указанного нейротрансмиттера в вентромедиальных отделах мПФК [72, 73].

В связи с тем, что в условиях избытка ГК наблюдается негативная регуляция активности постсинаптических GluA1-содержащих AMPA-рецепторов, синаптическая передача в ПФК угнетается. Последствия упомянутой регуляции AMPA-рецепторов могут быть ослаблены антидепрессантами, которые усиливают фосфорилирование и повышают хемосенситивность этих рецепторов [74]. В свою очередь, действие антидепрессантов может быть усилено ноотропами (AMPA-киназами), которые уменьшают десенситизацию AMPA-рецепторов и усиливают ответы нейронов, вызываемые их активацией. В доклинических исследованиях эти вещества выявили антидепрессантоподобную активность [75]. Наконец, в доклинических исследованиях была также обнаружена антидепрессивная активность блокатора рецепторов ГК мифепристона, который ослабляет действие избытка ГК на лимбические структуры мозга, усиливает нейрогенез в

зубчатой извилине и усиливает экспрессию AMPA-рецепторов во вновь образовавшихся зернистых нейронах [76].

В отличие от опосредуемых активацией AMPA-рецепторов «быстрых» ВПСП, амплитуда которых в вентромедиальных отделах ПФК при рассматриваемых вариантах депрессивного синдрома снижается, синаптические ответы проекционных нейронов этой области, опосредуемые активацией НМДА-рецепторов, изменяются в данной ситуации разнонаправленно. Наиболее обсуждаемая в указанном аспекте проблема – антидепрессивная активность блокатора НМДА-рецепторов кетамина. В клинических исследованиях было убедительно показано, что кетамин, который является высокоаффинным неконкурентным блокатором НМДА-рецепторов, в субанестетических дозах вызывает развивающийся в течение нескольких часов антидепрессивный эффект у пациентов, резистентных к действию традиционных антидепрессантов [77, 78]. Природа этого эффекта не ясна. Прежде всего, антидепрессивное действие кетамина связывают с изменениями глутаматергической синаптической передачи. В исследованиях с использованием методики микродиализа было показано, что кетамин в низких дозах повышает, а в высоких анестетических дозах – понижает уровень внеклеточного глутамата в ПФК [79]. Однако, по логике вещей, в первом случае это должно оказывать продепрессивное действие: как отмечалось ранее, при хроническом стрессе и вызываемой им поведенческой депрессии уровень внеклеточного глутамата, угнетающего быструю возбуждающую нейротрансмиттерную передачу в лимбических структурах через посредство пресинаптических мГлуР 2/3 и внесинаптических НМДА-рецепторов, повышен. Считают, что кетамин в используемых дозах блокирует НМДА-рецепторы в мембранах тонически активных интернейронов и деингибирует глутаматергическую передачу. Наблюдаемое повышение внеклеточного уровня глутамата связано, по-видимому, с усилением его пресинаптического высвобождения, а не с угнетением клиренса данного трансмиттера. В этих условиях, с одной стороны, возрастает интенсивность активации постсинаптических AMPA-рецепторов, а с другой – уменьшается активация главным образом внесинаптических НМДА-рецепторов. Справедливость такой гипотезы подтверждается наблюдениями, согласно которым блокаторы AMPA-рецепторов препятствуют развитию антидепрессивного действия кетамина [79]. Установлено также, что активация

синаптических AMPA-рецепторов на фоне действия кетамина достаточно быстро активирует сигнальный путь mTOR в нейронах мПФК. Это приводит к усилению экспрессии синаптических сигнальных белков, образованию новых дендритных шипиков и усилению синаптогенеза [80]. В то же время в плацебоконтролируемых клинических исследованиях было обнаружено, что низкоаффинный неконкурентный блокатор НМДА-рецепторов мемантин не обладает антидепрессивной активностью [81], хотя и демонстрирует определенные позитивные эффекты при нейродегенеративных заболеваниях ЦНС, в частности при болезни Альцгеймера. Это послужило основанием для предположения, что антидепрессивная активность кетамина обусловлена блокадой не НМДА-рецепторов, а катионных каналов, активируемых гиперполяризацией и циклическими нуклеотидами (HCN) [82]. Однако у другого общего анестетика пропофола (который, как и кетамин, блокирует HCN-каналы, но практически не влияет на НМДА-рецепторы) антидепрессивное действие не было выявлено. Кажущееся противоречие между наличием антидепрессивной активности у кетамина и ее отсутствием у мемантина может быть разрешено на основе допущения о неодинаковой аффинности блокаторов к НМДА-рецепторам разных типов, имеющим различную субъединичную композицию (GluN1/GluN2A, GluN1/GluN2B и GluN1/GluN2A/GluN2B). Действительно, у неселективных блокаторов сродство к НМДА-рецепторам разных подтипов неодинаково [83]. Так, кетамин в субанестетических дозах ($EC_{50} = 2.7$ мкМ) снижал γ -осцилляции в слое 5 зрительной коры крыс и облегчал сопряжение активности слоев 3 и 5 в данной полосе частот, причем этот эффект воспроизводился при действии селективных блокаторов НМДА-рецепторов, имеющих GluN2B-субъединицу [84]. Кроме того, блокирование содержащих данную субъединицу НМДА-рецепторов снижает активность ГАМК-эргических интернейронов и ослабляет их тоническое тормозное влияние на кортикальные проекционные нейроны. В последних наблюдается усиление экспрессии GluA1-содержащих AMPA-рецепторов [85, 86]. Поэтому выглядит вполне логичным, что в экспериментальных и клинических условиях именно селективные блокаторы GluN1/GluN2B-НМДА-рецепторов ифенпродил и траксопродил обнаруживали антидепрессивную активность [79, 87]. Можно думать, что кетамин в малых дозах блокирует преимущественно GluN2B-содержащие НМДА-рецепторы. В больших же дозах этот агент (как, вероятно, и ме-

мантин) блокирует НМДА-рецепторы и других подтипов, что вызывает понижение уровня глутамата в лимбических структурах [79, 88] и препятствует развитию антидепрессивного действия. Тем не менее, хотя повышение уровня внеклеточного глутамата играет определенную роль в антидепрессивном действии блокаторов НМДА-рецепторов, подобный сдвиг, вероятно, не является ведущим фактором. Таковым, очевидно, необходимо признать обусловленную блокированием НМДА-рецепторов позитивную регуляцию сигнального пути mTOR, что приводит к образованию новых дендритных шипиков и глутаматергических синапсов [80]. Увеличение количества глутаматергических синапсов в кортикальных пирамидных нейронах способствует увеличению соотношения GluN2A/GluN2B в связи с тем, что тоническая активация имеющих синаптическую локализацию и GluN2A-GluN2A-содержащих НМДА-рецепторов угнетает экспрессию НМДА-рецепторов с субъединичной композицией GluN1/GluN2B. При активации синаптических НМДА-рецепторов с GluN2A-субъединицей наблюдается позитивная регуляция циклинзависимой киназы 5 (Cdk5), которая фосфорилирует у GluN2B-субъединицы остаток серина в позиции 1116, а это усиливает эндоцитоз таких субъединиц [89, 90]. Тоническая активация синаптических GluN1/GluN2A-НМДА-рецепторов улучшает функциональное состояние нервных клеток, в то время как активация внесинаптических НМДА-рецепторов с субъединичной композицией преимущественно GluN1/GluN2B индуцирует повреждение и гибель нейронов [91]. Поэтому можно думать, что кетамин в субанестетических дозах и селективные блокаторы GluN2B-содержащих НМДА-рецепторов позитивно влияют на функциональную активность проекционных нейронов лимбической системы и угнетают их апоптоз. Это является основой антидепрессивной активности антагонистов НМДА-рецепторов. В связи с этим перед химиками и фармакологами встает задача создания фармакологических средств, способных повышать хемосенситивность GluN2A-содержащих рецепторов и/или блокировать НМДА-рецепторы с GluN2B-субъединицей. Теоретической основой для такого поиска является наличие существенных морфофункциональных различий у рецепторов двух данных подтипов. Заслуживает также внимания разработка низкомолекулярных позитивных модуляторов Cdk5, которые будут усиливать действие блокаторов НМДА-рецепторов с GluN2B-субъединицей.

При депрессивном синдроме в условиях зависи-

мости от фармакологических агентов в синапсах ГАМК-эргических нейронов ПЯ и ДА-эргических нейронов ВТО уменьшается количество рецепторов, обладающих GluA2-субъединицей. Замещение этих рецепторов кальцийпроницаемыми АМРА-рецепторами с GluA1-субъединицей и гомомерными или гетеромерными GluA1/GluA3-АМРА-рецепторами повышает возбудимость нейронов упомянутых структур и ухудшает их функциональное состояние. Данные изменения лежат в основе угнетения мотиваций и развития ангедонии. Представляется логичным, что нормализовать функциональную активность проекционных нейронов ПЯ и ВТО можно с помощью блокаторов АМРА-рецепторов, проницаемых для Ca^{2+} (аналогов 1-нафтил-ацетилспермина). Для ослабления характерной для всех форм зависимости от фармакологических веществ ангедонии необходима разработка фармакологических веществ с широким нейрхимическим спектром. Прототипом подобных веществ является модафинил, который умеренно ингибирует транспортер ДА, снижает высвобождение ГАМК, но усиливает высвобождение глутамата нейронами и глией и является агонистом орексиновых рецепторов [92]. Модафинил уже используют для усиления эффекта фармакотерапии ангедонии при разных формах лекарственной зависимости.

Установлено, что хроническое введение препаратов лития обеспечивает уменьшение количества обострений биполярной депрессии [93], т. е. этому психофармакологическому средству присуще выраженное профилактическое действие в данном аспекте. Вырисовывается перспектива разработки средств, обладающих профилактической активностью в отношении обострений и в условиях монополярной депрессии. В ряде случаев при этом заболевании причиной обострения являются стрессогенные ситуации и гиперкортизолемиа [67]. Имеются свидетельства того, что хронический стресс и хроническое воздействие ГК усиливают экспрессию и повышают активность MAO A; это приводит к дефициту моноаминов в лимбических структурах мозга и образованию в последних перекисных свободных радикалов, которые повреждают нейроны и могут вызывать их гибель [94]. Не исключено, что в стрессогенных ситуациях для профилактики обострений депрессии могут быть использованы блокаторы ГК рецепторов мифепристон в комбинации с ингибиторами MAO A, например пиразидолом и антиоксидантами.

Настоящая публикация (обзор) не была связана непосредственно с какими-либо исследованиями на людях или животных. Собственные исследования авторов, цитируемые в данной работе, были проведены в соответствии с положениями Европейской Конвенции о защите животных, которые используются для исследовательских и иных научных целей (86/609/ЕЕС, 1986, Страсбург), и нормативами Комитета по биоэтике Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины.

Авторы настоящей работы – И. И. Абрамец, Д. В. Евдокимов и Ю. В. Сидорова – подтверждают отсутствие конфликтов любого рода, касающихся коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями или лицами, которые каким-либо образом могли быть связаны с исследованиями, и взаимоотношений соавторов обзора.

І. І. Абрамець¹, Д. В. Євдокімов¹, Ю. В. Сидорова¹

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА НЕЙРОХІМІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ДЕПРЕСИВНИХ СТАНІВ ТА ПОШУКИ НОВИХ НАПРЯМКІВ ЇХ ЛІКУВАННЯ

¹Донецький національний медичний університет МОЗ України (Україна).

Резюме

Стан депресії – загрожуюча життю важка психічна патологія, яка щороку охоплює все більшу кількість людей. Депресія підвищує ризики суїциду та розвитку серцево-судинних, метаболічних та інших захворювань. Терапія депресивного синдрому на сьогодні є недостатньо ефективною. Труднощі терапії даного синдрому в значній мірі зумовлені тим, що він являє собою континуум субсиндромів з різною нейрофізіологічною та нейрохімічною природою. В даному огляді розглядаються функціональні зміни в трьох основних лімбічних структурах – медіальній префронтальній корі, прилеглому ядрі та базолатеральному ядрі мигдалика – при поведінковій депресії у тварин, індукованої повторним уведенням глюкокортикоїдів, хронічними запаленням/болею або абстинентним синдромом після відміни фармакологічних агентів, які викликають розвиток залежності. На підставі виявлених функціональних порушень у нейронних ансамблях вказаних лімбічних структур пропонується низка можливих шляхів оптимізації терапії депресивного синдрому в різних варіантах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. C. D. Mathers and D. Loncar, “Projections of global mortality and burden disease from 2002 to 2030,” *PloS Med.*, 3: e442. doi 10.1371 (2007).
2. G. S. Malhi, J. Moore, and P. McGuffin, “The genetics of

- major depressive disorder,” *Current Psychiat. Rep.*, 2, No. 2, 165-169 (2000).
3. J. Harro and L. Oreland, “Depression as a spreading adjustment disorder of monoaminergic neurons: a case for primary implications of the *locus coeruleus*,” *Brain Res. Rev.*, 38, No. 1, 79-128 (2001).
4. F. Holsboer, “The corticosteroid receptor hypothesis of depression,” *Neuropsychopharmacology*, 23, No. 3, 477-501 (2000).
5. E. J. Nestler, M. Barrot, R. J. DiLeone, et al., “Neurobiology of depression,” *Neuron*, 28, No. 1, 13-25 (2002).
6. Ю. В. Сидорова, Д. В. Евдокимов, О. Г. Образцова и др., “Нейрохимические механизмы нарушения психических процессов при длительном массивном введении глюкокортикоидов и вероятные пути их коррекции”, *Нейронауки: теорет. и клин. аспекты*, 10, № 1, 139-144 (2014).
7. E. Y. Yuen, J. Wei, W. Liu, et al., “Repeated stress causes cognitive impairment by suppressing glutamate receptor expression and function in prefrontal cortex,” *Neuron*, 73, No. 5, 962-977 (2012).
8. C. A. Heidbreder and H. J. Groenewegen, “The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 27, No. 3, 555-579 (2003).
9. B. Moghaddam, “Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders,” *Biol. Psychiat.*, 51, No. 6, 775-787 (2002).
10. B. K. Yamamoto and L. P. Reagan, “The glutamatergic system in neuronal plasticity and vulnerability in mood disorders,” *Neuropsychiat. Dis. Treat.*, 2, No. 1, 7-14 (2006).
11. E. R. Almeida, A. P. Tomazi, G. F. Godinho, et al., “Effects of depressive-like behavior of rats on brain glutamate uptake,” *Neurochem. Res.*, 35, No. 8, 1164-1171 (2010).
12. L. A. Yarzylo and H.-Y. Man, “Parasynaptic NMDA receptor signaling couples neuronal glutamate transporter function to AMPA receptor synaptic distribution and stability,” *J. Neurosci.*, 32, No. 7, 2552-2563 (2012).
13. E. Martisova, M. Solas, I. Horrillo, et al., “Long lasting effects of early-life stress on glutamatergic /GABAergic circuitry in the rat hippocampus,” *Neuropharmacology*, 62, Nos. 5/6, 1944-1953 (2012).
14. B. Roosendaal, B. S. McEwen, and S. Chattarji, “Stress, memory and amygdala,” *Nat. Rev. Neurosci.*, 10, No. 4, 423-433 (2009).
15. P. A. Rodriguez Manzanares, N. A. Isoardi, H. F. Carrer, and V. A. Molina, “Previous stress facilitates fear memory, attenuates GABAergic inhibition, and increases synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala,” *J. Neurosci.*, 25, 8725-8734 (2005).
16. S. Duvarci and D. Pare, “Glucocorticoids enhance the excitability of principal basolateral amygdala neurons,” *J. Neurosci.*, 27, 4482-4491 (2007).
17. R. Mitra, S. Jadhav, B. S. McEwen, et al., “Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, No. 9, 9371-9376 (2005).
18. A. Vyas, R. Mitra, B. S. Shankaranarayana Rao, and S. Chattarji, “Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid

- neurons," *J. Neurosci.*, **22**, No. 25, 6810-6818 (2002).
19. A. Vyas, S. Jadhav, and S. Chattarji, "Prolonged behavioral stress enhances synaptic connectivity in the basolateral amygdala," *Neuroscience*, **143**, No. 2, 387-393 (2006).
 20. P. V. Piazza and M. Le Moal, "Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications," *Brain Res. – Brain Res. Rev.*, **25**, No. 3, 359-372 (1997).
 21. P. O'Donnell, J. Greene, N. Pabello, et al., "Modulation of cell firing in the nucleus accumbens," *Ann. New York Acad. Sci.*, **877**, No. 1, 157-175 (1999).
 22. M. R. Campioni, M. Xu, and D. S. McGehee, "Stress-induced changes in nucleus accumbens glutamate synaptic plasticity," *J. Neurophysiol.*, **101**, No. 6, 3192-3198 (2009).
 23. M. B. Kelz, J. Chen, W. A. Carlezon, Jr., et al., "Expression of the transcription factor deltaFosB in the brain controls sensitivity to cocaine," *Nature*, **401**, No. 6750, 272-276 (1999).
 24. A. S. Omoigui, "The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 - Inflammatory profile of pain syndromes," *Med. Hypotheses*, **69**, No. 6, 1169-1178 (2007).
 25. C. Raison, L. Capuron, and A. Miller, "Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression," *Trends Immunol.*, **27**, No. 1, 24-31 (2006).
 26. A. M. Myint, B. E. Leonard, H. W. Steinbusch, and Y. K. Kim, "Th1, Th2, and Th3 cytokines alterations in major depression," *J. Affect. Disord.*, **88**, No. 1, 167-173 (2005).
 27. Ю. В. Сидорова, О. Г. Образцова, Д. В. Евдокимов и др., "Нейрофизиологические и нейрохимические механизмы нарушения поведения у крыс с хроническим воспалением", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **35**, № 3, 228-240 (2013).
 28. D. Humphreys, L. Schlesinger, M. Lopez, and V. Araya, "Interleukin-6 production and deregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with major depressive disorders," *Endocrine*, **30**, No. 4, 371-376 (2006).
 29. N. Uceyler, T. Eberle, R. Rolke, et al., "Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome," *Pain*, **132**, Nos. 1/2, 195-205 (2007).
 30. X. Zang, X. Xin, Y. Dong, et al., "Surgical incision-induced nociception causes cognitive impairment and reduction in synaptic NMDA receptor 2B in mice," *J. Neurosci.*, **33**, No. 45, 17737-17748 (2013).
 31. G. Ji and V. Neugebauer, "Pain-related deactivation of medial prefrontal cortical neurons involves mGluR 1 and GABA_A receptors," *J. Neurophysiol.*, **106**, No. 5, 2642-2652 (2011).
 32. L. McNally, Z. Bhagwagar, and J. Hannestad, "Inflammation, glutamate and glia in depression: a literature review," *CNS Spectr.*, **13**, No. 6, 501-510 (2008).
 33. A. K. Walker, D. P. Budac, S. Bisulco, et al., "NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice," *Neuropsychopharmacology*, **38**, No. 9, 1609-1616 (2013).
 34. E. T. Yuen, Q. Jiang, P. Chen, et al., "Serotonin 5-HT1A receptors regulate NMDA receptor channels through a microtubule-dependent mechanism," *J. Neurosci.*, **25**, No. 23, 5488-5501 (2005).
 35. F. Wei, G. D. Wang, G. A. Kerchner, et al., "Genetic enhancement of inflammatory pain by forebrain NR2B overexpression," *Nat. Neurosci.*, **4**, No. 1, 164-169 (2001).
 36. F. Wei, K. I. Vadakkan, H. Toyoda, et al., "Calcium calmodulin-stimulated adenylyl cyclases contribute to activation of extracellular signal-regulated kinase in spinal dorsal horn neurons in adult rats and mice," *J. Neurosci.*, **26**, No. 3, 851-861 (2006).
 37. M. Zhuo, "Upregulation of forebrain NMDA NR2B receptors contributes to behavioral sensitization after inflammation," *Mol. Brain*, **2**, 4 (2009): doi.10.1186/1756-6606-2-4.
 38. H. Engler, R. Doenlen, A. Engler, et al., "Acute amygdaloid response to systemic inflammation," *Brain Behav. Immunol.*, **25**, No. 7, 1384-1392 (2011).
 39. K. T. Inagaki, K. A. Muscatell, M. R. Irwin, et al., "Inflammation selectively enhances amygdala activity to social threatening images," *NeuroImage*, **59**, No. 10, 3222-3226 (2012).
 40. M. H. Ossipov, G. O. Dussor, and F. Porreca, "Central modulation of pain," *J. Clin. Invest.*, **120**, No. 11, 3779-3787 (2010).
 41. D. G. Rainnie, R. Bergeron, T. J. Sajdyk, et al., "Corticotrophin releasing factor-induced synaptic plasticity in the amygdala translates stress into emotional disorders," *J. Neurosci.*, **24**, No. 14, 3471-3479 (2004).
 42. Z. Li, J. Wang, L. Chen, et al., "Basolateral amygdala lesion inhibits the development of pain chronicity in neuropathic pain rats," *PLoS One*, Aug. 5, 8 (8): e70921.
 43. G. Ji, H. Sun, Y. Fu, et al., "Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation," *J. Neurosci.*, **30**, No. 15, 5451-5464 (2010).
 44. M. R. Delgado, J. Li, D. Schiller, and E. A. Phelps, "The role of striatum in aversive learning and aversive prediction errors," *Trans. Roy. Soc. Lond. Ser. B, Biol. Sci.*, **363**, No. 11, 3787-3800 (2008).
 45. M. N. Baliki, P. Y. Geha, H. L. Fields, and A. V. Apkarian, "Predicting of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain," *Neuron*, **66**, No. 1, 149-160 (2010).
 46. M. N. Baliki, B. Petre, S. Torbey, et al., "Cortico-striatal functional connectivity predicts transition to chronic pain," *Nat. Neurosci.*, **15**, No. 9, 1117-1119 (2012).
 47. C. Luscher and R. C. Malenka, "Drug-evoked synaptic plasticity: from molecular changes to circuit remodeling," *Neuron*, **69**, No. 4, 650-679 (2011).
 48. M. C. van den Oever, N. A. Goriounova, K. W. Li, et al., "Prefrontal cortex AMPA receptor plasticity is crucial for cue-induced relapse to heroin-seeking," *Nat. Neurosci.*, **11**, No. 8, 1053-1058 (2008).
 49. O. Ben-Shahar, I. Obara, A. W. Ary, et al., "Extended daily access to cocaine results in distinct alterations in Homer 1b/c and NMDA receptor subunit expression within the medial prefrontal cortex," *Synapse*, **63**, No. 5, 598-609 (2009).
 50. H. Lu, P. L. Cheng, B. K. Lim, et al., "Elevated BDNF after cocaine withdrawal facilitates LTP in medial prefrontal cortex by suppressing GABA inhibition," *Neuron*, **67**, No. 3, 821-833 (2010).
 51. A. C. Boudreau, J. M. Reimers, M. Milovanovic, and M. E. Wolf, "Cell surface AMPA receptors in the rat nucleus accumbens increase during cocaine withdrawal but internalize after cocaine challenge in association with altered activation of mitogen-activated protein kinases," *J. Neurosci.*, **27**, No. 39, 10621-10635 (2007).
 52. S. Kourrich, P. E. Rothwell, J. R. Klug, and M. J. Thomas, "Cocaine experience controls bidirectional synaptic plasticity in the nucleus accumbens," *J. Neurosci.*, **27**, No. 30, 7921-7928 (2007).

53. N. Suto, L. M. Tanabe, J. D. Austin, et al., "Previous exposure to psychostimulants enhances the reinstatement of cocaine seeking by nucleus accumbens AMPA," *Neuropsychopharmacology*, **29**, No. 11, 2149-2159 (2004).
54. Y. H. Huang, Y. Lin, P. Mu, et al., "In vivo cocaine experience generates silent synapses," *Neuron*, **63**, No. 1, 40-47 (2009).
55. D. Saal, Y. Dong, A. Bonci, and R. C. Malenka, "Drugs abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons," *Neuron*, **37**, No. 4, 577-582 (2003).
56. M. A. Ungless, J. L. Whistler, R. C. Malenka, and A. Bonci, "Single cocaine exposure *in vivo* induces long-term potentiation in dopamine neurons," *Nature*, **411**, No. 6873, 583-587 (2001).
57. M. Mameli, B. Balland, R. Luja'n, and C. Luscher, "Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD in the ventral tegmental area," *Science*, **317**, No. 5811, 530-533 (2007).
58. B. Schilstrom, R. Yaka, E. Argilli, et al., "Cocaine enhances NMDA receptor-mediated currents in ventral tegmental area cells via dopamine D5 receptor-dependent redistribution of NMDA receptors," *J. Neurosci.*, **26**, No. 33, 8549-8558 (2006).
59. K. C. Berridge and M. L. Kringelbach, "Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals," *Psychopharmacology*, **199**, No. 3, 457-480 (2008).
60. A. Der-Avakian and A. Markou, "The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits," *Trends Neurosci.*, **35**, No. 1, 68-77 (2012).
61. D. S. Charney and A. Deutch, "A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders," *Crit. Rev. Neurobiol.*, **10**, No. 4, 419-446 (1996).
62. H. T. Blair, G. E. Schafe, E. P. Bauer, et al., "Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning," *Learning Memory*, **8**, No. 2, 229-242 (2001).
63. K. A. Goosens and S. Maren, "Contextual and auditory fear conditioning are mediated by the lateral, basal, and central amygdaloid nuclei in rats," *Learning Memory*, **8**, No. 2, 148-155 (2001).
64. A. L. Jinks and I. S. McGregor, "Modulation of anxiety-related behaviors following lesions of the prelimbic or infralimbic cortex in the rat," *Brain Res.*, **772**, No. 1, 181-190 (1997).
65. M. A. Morgan, L. M. Romanski, and J. E. LeDoux, "Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex," *Neurosci. Lett.*, **163**, No. 2, 109-113 (1993).
66. M. E. Ragozzino, S. Adams, and R. P. Kesner, "Differential involvement of the dorsal anterior cingulate and prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in spatial working memory," *Behav. Neurosci.*, **112**, No. 3, 293-303 (1998).
67. J. H. Meyer, N. Ginovart, A. Boovariwala, et al., "Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression," *Arch. Gen. Psychiat.*, **63**, No. 10, 1209-1216 (2006).
68. M. B. Keller, "Remission versus response: the new gold standard of antidepressant care," *J. Clin. Psychiat.*, **65**, Suppl. 4, 53-59 (2004).
69. M. H. Trivedi, A. J. Rush, S. R. Wisniewski, et al., "Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice," *Am. J. Psychiat.*, **163**, No. 1, 28-40 (2006).
70. E. R. de Kloet, M. Joels, and F. Holsboer, "Stress and the brain: from adaptation to disease," *Nat. Rev. Neurosci.*, **6**, No. 4, 463-475 (2005).
71. C. L. Bowden, J. R. Calabrese, G. Sachs, et al., "A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder," *Arch. Gen. Psychiat.*, **60**, No. 3, 392-400 (2003).
72. J. H. Krystal, S. J. Mathew, D. C. D'Souza, et al., "Potential psychiatric applications of metabotropic glutamate receptor agonists and antagonists," *CNS Drugs*, **24**, No. 8, 669-693 (2010).
73. H. Koike, M. Iijima, and S. Chaki, "Involvement of AMPA receptor in both the rapid and sustained antidepressant-like effects of ketamine in animal models of depression," *Behav. Brain Res.*, **224**, No. 1, 107-111 (2011).
74. P. Sveningsson, H. Bateup, H. Qi, et al., "Involvement of AMPA receptor phosphorylation in antidepressant action with special reference to tianeptine," *Eur. J. Neurosci.*, **26**, No. 12, 3509-3517 (2007).
75. S. Farley, K. Apazoglou, J. M. Witkin, et al., "Antidepressant-like effects of an AMPA receptor potentiator under a chronic mild stress paradigm," *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **13**, No. 10, 1207-1218 (2010).
76. M. Llorens-Martín and J. L. Trejo, "Mifepristone prevents stress-induced apoptosis in newborn neurons and increases AMPA receptor expression in the dentate gyrus of C57/BL6 mice," *PLoS One*, **6** (11) (2011): e28376.
77. R. M. Berman, A. Cappiello, A. Anand, et al., "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients," *Biol. Psychiat.*, **47**, No. 3, 351-354 (2000).
78. C. A. Zarate, J. B. Singh, P. J. Carlson, et al., "A randomized trial of an NMDA antagonist in treatment-resistant major depression," *Arch. Gen. Psychiat.*, **63**, No. 6, 856-864 (2006).
79. S. Maeng, C. A. Zarate, Jr., J. Du, et al., "Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors," *Biol. Psychiat.*, **63**, No. 3, 349-352 (2008).
80. N. Li, B. Lee, R. J. Liu, et al., "mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists," *Science*, **329**, No. 5994, 959-964 (2010).
81. C. A. Zarate, J. B. Singh, J. A. Quiroz, et al., "A double-blind placebo-controlled study of memantine in major depression," *Am. J. Psychiat.*, **163**, No. 1, 153-155 (2006).
82. L. Peng, B. Li, T. Du, et al., "Does conventional anti-bipolar and antidepressant drug therapy reduce NMDA-mediated neuronal excitation by downregulating astrocytic GluK2 function?" *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **100**, No. 4, 712-725 (2012).
83. J. Neyton and P. Paoletti, "Relating NMDA receptor function to receptor subunit composition: limitations of the pharmacological approach," *J. Neurosci.*, **26**, No. 5, 1331-1333 (2006).
84. H. Anver, P. D. Ward, A. Magony, and M. Vreugdenhil, "NMDA receptor hypofunction phase couples independent γ -oscillations in the rat visual cortex," *Neuropsychopharmacology*, **36**, No. 4, 519-528 (2011).
85. M. J. Kim, A. W. Dunah, Y. T. Wang, and M. Sheng, "Differential roles of NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in Ras-ERK signaling and AMPA receptor trafficking," *Neuron*, **46**, No. 3, 745-760 (2005).
86. J. E. Hanson, M. Weber, W. J. Meilandt, et al., "GluN2B antagonism affects interneurons and leads to immediate and persistent changes in synaptic plasticity, oscillations, and

- behavior,” *Neuropsychopharmacology*, **38**, No. 7, 1221-1233 (2013).
87. S. J. Mathew, H. K. Manji, and D. S. Charney, “Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders,” *Neuropsychopharmacology*, **33**, No. 11, 2080-2092 (2008).
88. H. van Wageningen, H. A. Jorgensen, K. Specht, and K. Hugdahl, “A ¹H-MR spectroscopy study of changes in glutamate and glutamine (Glx) concentrations in frontal spectra after administration of memantine,” *Cerebr. Cortex*, **20**, No. 4, 798-803 (2010).
89. J. Allyson, E. Dontigny, Y. Auberson, et al., “Blockade of NR2A-containing NMDA receptors induces tau phosphorylation in rat hippocampal slices,” *Neural Plasticity*, 2010, ID 340168 (2010) doi: 10.1155/2010/340168.
90. F. Plattner, A. Hernandez, T. M. Kistler, et al., “Memory enhancement by targeting Cdk5 regulation of NR2B,” *Neuron*, **81**, No. 5, 1070-1083 (2014).
91. F. X. Soriano and G. E. Hardingham, “Compartmentalized NMDA receptor signaling to survival and death,” *J. Physiol.*, **584**, No. 2, 381-388 (2007).
92. D. G. Ghahremani, G. Tabibnia, J. Monterosso, et al., “Effect of modafenil on learning and task-related brain activity in methamphetamine-dependent and healthy individuals,” *Neuropsychopharmacology*, **36**, No. 5, 913-915 (2011).
93. L. Guilai, C. Browden, L. McElrosy, et al., “Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression,” *Neuropsychopharmacology*, **28**, No. 10, 1374-1382 (2003).
94. J. Duncan, S. Johnson, and X.-M. Ou, “Monoamine oxidases in major depressive disorder and alcoholism,” *Drug Discov. Therap.*, **6**, No. 3, 112-122 (2012).