

Нейропластичность в терапии при депрессивных расстройствах

А.Н. Дзюба, Е.А. Хаустова, В.Г. Безшейко

Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии, Киев

На основании обзора результатов доклинических и клинических исследований освещены вопросы взаимосвязи между нейропластичностью и депрессивными расстройствами. Рассматриваются нейрофизиологические и нейробиологические корреляты депрессии и возможные пути таргетного терапевтического воздействия на патонейрофизиологические и патонейроанатомические изменения, ассоциированные с депрессией, на примере препарата Кавинтон.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, нейропластичность, винпоцетин.

Лечение пациентов с депрессивными расстройствами (ДР) является актуальной проблемой современной медицины. Распространенность большого депрессивного расстройства (БДР) среди населения развитых стран составляет 2–7%, а дистимии — около 3%, при этом риск развития ДР на протяжении жизни среди общей популяции достигает 16% (Briley M., Montgomery S. (Eds), 1998; Kessler R.C. et al., 2003).

По данным ВОЗ (2004), в мире насчитывается около 150 млн пациентов, страдающих ДР, что сопоставимо с количеством больных сахарным диабетом и бронхиальной астмой (220 и 235 млн человек соответственно). Следует также отметить, что ДР являются одной из ведущих причин утраты трудоспособности в молодом возрасте: в течение 1 года около 16 млн человек в возрасте <60 лет теряют трудоспособность по причине ДР (World Health Organisation, 2004).

Проблема диагностики и лечения ДР усугубляется тем, что далеко не все пациенты с симптомами этого заболевания обращаются за медицинской помощью. Так, по данным исследования, проведенного R.C. Kessler и соавторами (2003), всего 51% лиц с БДР получают медицинскую помощь в течение 1 года после появления первых симптомов, причем только у 41,9% обратившихся удается достичь значимого клинического ответа на терапию первой линии, из них у 21,7% — на протяжении первых 12 мес лечения. Поэтому на сегодняшний день актуальным остается вопрос о повышении эффективности стратегий лечения на основании особенностей патогенеза ДР.

В возникновении ДР ключевую роль играют несколько факторов, тесно связанных с понятием «нейропластичность», которое можно интерпретировать как способность мозга адаптироваться к изменениям окружающей среды. Эта способность осуществляется посредством функциональных и микроструктурных изменений в мозговой ткани, например изменения уровня нейротрансмиттеров или образования новых ассоциативных связей. Термин «нейропластичность» предложен польским нейрофизиологом Ежи Конорски (Konorski J., 1948), который указал на феномен синаптического прунинга как постоянного процесса разрушения и создания межнейронных связей.

В большинстве случаев подобные изменения носят положительный (адаптивный)

характер. Так, известно, что у таксистов в больших городах наблюдается увеличение определенных участков гиппокампа, отвечающих за память и пространственную ориентацию (Maguire E.A. et al., 2000). Однако многие заболевания, в том числе ДР и тревожные расстройства, могут оказывать повреждающее действие на нейрональную ткань. Этот феномен получил название негативной (дезадаптивной) нейропластичности. В то же время адекватная терапия при этих состояниях может остановить развитие негативных изменений мозга и даже привести к их компенсации.

Изменения нейрохимического баланса при ДР

При ДР наблюдается дисфункция нейротрансмиттерных систем с последующими повреждениями микроструктуры специфических участков мозга. Согласно моноаминовой гипотезе, ДР являются следствием истощения либо нарушения регуляции метаболизма центральных моноаминов, что приводит к дисфункции синаптической передачи, опосредованной медленными нейротрансмиттерами моноаминергической природы (серотонин, норадреналин). Позднее выявлены нарушения и со стороны других нейрохимических и нейрогуморальных систем, возникающие на фоне аффективных расстройств.

В первую очередь, речь идет об изменениях гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, имеющей место при ДР: гиперпродукции кортизола при положительном дексаметазоновом тесте и повышенном уровне кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ) при неизменном уровне адренокортикотропного гормона (АКТГ) в ответ на введение дексаметазона (Stokes P.E., 1975). Однако, согласно современным представлениям, повышение КТРГ приводит к увеличенному образованию АКТГ только на ранних этапах ДР, позднее чувствительность гипофиза к КТРГ снижается, соответственно снижается и продукция АКТГ (рисунок).

Существует несколько возможных объяснений подобных изменений нейрохимического баланса при депрессии. Во-первых, причиной гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси может служить уменьшение количества или нарушение функции глюкокортикоидных рецепто-

ров (Pariante C.M. et al., 1995; Jurueña M.F. et al., 2004). Во-вторых, уровень моноаминов в плазме крови коррелирует с количеством глюкокортикоидных рецепторов и влияет на их функционирование. (Lai M. et al., 2003; Ou X.M. et al., 2006) И наконец, в-третьих, существует целый ряд изменений в белке — переносчике кортизола и внутриклеточном метаболизме кортизола, которые могут оказывать воздействие на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, способствовать развитию ДР и формированию резистентности к антидепрессивной терапии. Так, полиморфизм в гене, кодирующем транспортер кортизола Р-гликопротеин, ассоциирован с резистентностью к трициклическим антидепрессантам (Uhr M. et al., 2000). Также у пациентов с ДР наблюдается снижение активности 5 α -редуктазы, участвующей во внутриклеточном метаболизме стероидных гормонов; активность этого фермента повышается в период ремиссии (Römer V. et al., 2009).

Имеется связь между балансом системы цитокинов и ДР: нарушение секреции интерлейкина-1 и интерферона- α приводит к дисрегуляции синтеза КТРГ, АКТГ, пролактина и кортизола, и таким образом — к развитию ДР (Smith R.S., 1991). Так, у больных с онкологической патологией, принимающих препараты интерферона- α , отмечен весь спектр симптомов БДР по классификации DSM (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders)-IV, причем эти симптомы исчезали после отмены указанного препарата (Valentine A.D. et al., 1998). Кроме того, у пациентов с ДР наблюдается значительное повышение уровня интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли в плазме крови (Himmerich H. et al., 2008; Howren M.B. et al., 2009).

Согласно макрофагальной теории депрессии, существует корреляция между иммунным статусом и уровнем глюкокортикоидов в плазме крови и спинномозговой жидкости. Длительное повышение кон-

Рисунок



Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось и механизм обратной связи

центрации глюкокортикоидов приводит к снижению выработки КТРГ и снижению чувствительности глюкокортикоидных рецепторов, расположенных в тканях головного мозга и на иммунокомпетентных клетках. Именно на этом этапе провоспалительные цитокины начинают действовать на гипоталамус, стимулируя повышение продукции КТРГ (Song C., Leonard B.E., 2000).

Также существуют данные о связи дисрегуляции баланса γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и формированием ДР. Так, F. Petty и A.D. Sherman (1984) продемонстрировали снижение уровня ГАМК у пациентов с ДР, в то время как у больных с алкогольной зависимостью и биполярным аффективным расстройством в фазе мании концентрация ГАМК в плазме крови значительно повышена. При этом применение антидепрессантов и нормотимиков у пациентов с униполярным и биполярным ДР нормализует активность ГАМК-ергической системы (Petty F., 1995; Nakashita M. et al., 1997).

Отдельно следует отметить роль нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) в формировании аффективных расстройств. Этот нейротрофин принимает участие в росте нервных клеток, формировании новых синапсов и их модификации путем стимулирования генов, вовлеченных в регуляцию уровня серотонина (Hall J. et al., 2000; Jovanovic J.N. et al., 2000; Martinowich K., Lu B., 2008) (табл. 1).

Существует и обратная связь — стимуляция серотониновых рецепторов приводит к активации экспрессии BDNF-гена. В процессе развития мозга именно этот циклический процесс играет одну из главных ролей в выживании, синаптической пластичности и росте серотонинергических нейронов. Его дисбаланс может привести к структурным и функциональным нарушениям в участках мозга, ответственных за эмоциональное состояние. По результатам исследования L. Wang и соавторов (2012) у пациентов с ДР полиморфизм гена, кодирующего BDNF, отмечается чаще, чем в общей популяции. Изменения со стороны указанного гена выявлены также у лиц без ДР, но с гиперактивацией зон мозга, ответственных за сильные негативные эмоциональные переживания (по результатам функциональной магнитно-резонансной томографии — МРТ). Помимо того, полиморфизм BDNF-гена ассоциирован с повышенным риском суицидального поведения (Xiao Z. et al., 2011).

Структурно-функциональные изменения головного мозга при ДР

Изменения в нейротрансмиттерных системах у пациентов с ДР коррелируют с изменениями активности, кровотока и структурной организации мозговых структур, ответственных за эмоциональное состояние. Так, у лиц с ДР наблюдаются нейровизуализационные признаки снижения активности дорсолатеральной префронтальной коры в ответ на потенциально депрессогенные стимулы (Hooley J.M. et al., 2005). W.D. Taylor и соавторы (2004) также

отмечают значительные изменения микроструктуры в дорсолатеральной префронтальной коре у лиц пожилого возраста с ДР по сравнению с их ровесниками без ДР, но с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца). Эта зона мозга отвечает за сложные когнитивные и исполнительные функции, что наводит на мысль о тесной связи дисфункции нейрональной обработки информации в указанном участке коры и наблюдаемыми при ДР когнитивными нарушениями. Подтверждает это предположение и тот факт, что ДР в пожилом возрасте являются ранним предиктором деменции, при которой тоже наблюдаются микроструктурные изменения префронтальной коры (Хаустова Е.А., 2011).

Орбитофронтальная кора также претерпевает значительные изменения при ДР. Согласно результатам исследования M. Ballmaier и соавторов (2004), у пациентов с униполярным ДР определяется уменьшение объема правой и левой орбитофронтальной коры на 12% в сравнении со здоровыми добровольцами; редукция серого вещества левой и правой передней поясной извилины на 18 и 20%, а левой и правой прямой извилины — на 19 и 24% соответ-

ственно. По данным J.D. Bremner и соавторов (2002), объем медиальной орбитофронтальной коры у пациентов с ДР на 32% меньше, чем у представителей контрольной группы. У лиц с ДР отмечаются также гистопатологические изменения и нарушение гемодинамического ответа на эмоционально окрашенные стимулы в задней латеральной и медиальной орбитофронтальной зонах коры. Однако на фоне редукции объема этого участка мозга у пациентов с ДР определяется повышение его физиологической активности, нивелируемое применением антидепрессантов (Drevets W.C., 2007).

Таким образом, выявленные с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной МРТ изменения активности высших мозговых структур включают: усиление кровотока и физиологической активности в латеральной и медиальной орбитофронтальной коре, вентромедиальной префронтальной коре, а также снижение указанных характеристик в дорсолатеральной префронтальной коре. При этом гиперактивность в вентральной медиальной префронтальной коре ассоциирована с повышением чувствительности к боли, тревогой, депрессивными мыслями, напряжением, снижением аппетита, в то время как гипоактивность в дорсолатеральной префронталь-

Таблица 1

Гормоны и нейротрансмиттеры, уровень которых подвергается изменениям во время ДР, с учетом возникающих симптомов (Ciraulo D.A., Shader, R.I. (Eds), 2011)

Гормон или нейротрансмиттер	Изменения уровня	Симптом
КТРГ (плазма крови, спинномозговая жидкость)	Повышение	Снижение аппетита Снижение сексуального влечения Усиление общей активности Сокращение δ -фазы сна Повышение температуры ядра тела на протяжении сна
Норадреналин	Снижение	Анергия Ангедония Тревога Иррациональные убеждения Снижение либидо Расстройства сна Снижение глубины фазы быстрого сна Увеличение длительности фазы быстрого сна Снижение супрессии боли
Серотонин	Снижение	Снижение настроения Агрессия Снижение импульсного контроля Снижение либидо Расстройства сна Снижение длительности фазы быстрого сна Снижение длительности медленноволновой фазы сна Расстройства аппетита Снижение супрессии боли
Дофамин (спинномозговая жидкость)	Снижение	Нарушение когнитивных процессов Снижение мотивации Ангедония Снижение моторной активности
Кортизол (плазма крови)	Повышение	Повышение аппетита Инсомния Уменьшение объема гиппокампа Резистентность к антидепрессантам Ухудшение концентрации внимания и памяти
ГАМК (плазма крови, кортикальные образцы в патологоанатомических исследованиях)	Снижение	Снижение готовности к деятельности Снижение аппетита
BDNF (данные патологоанатомических исследований)	Снижение	Уменьшение объема гиппокампа
Мелатонин (плазма крови)	Повышение	Расстройства сна

ной коре — с психомоторной ретардацией, апатией, снижением внимания и оперативной памяти (Maletic V. et al., 2007).

Существуют убедительные данные касательно изменений активности и объема гиппокампа при ДР. В исследовании, проведенном J.D. Bremner и соавторами (2000), продемонстрировано уменьшение объема правого и левого гиппокампа у пациентов с ДР на 19% по сравнению со здоровыми добровольцами. По результатам метаанализа, включающего обзор 12 исследований, в среднем редукция объема левого и правого гиппокампа при ДР составила 8 и 10% соответственно (Videbech P., Ravnkilde B., 2004).

Помимо того, для лиц с ДР, резистентными к стандартной терапии, характерно значительное снижение кровотока гиппокампальной области и активности парагиппокампальной зоны (Videbech P. et al., 2001; Kimbrell T.A. et al., 2002). Подобные патологические изменения, скорее всего, связаны с тем, что стресс инициирует постепенное повышение уровня кортизола, который гиперактивирует гиппокампальные клетки, запуская механизм их программируемой гибели. Основными функциями гиппокампа являются консолидация новых воспоминаний и пространственная реконгносцировка; кроме того, согласно данным J.A. Gray, N. McNaughton (2000), эта структура является составляющей так называемой системы ингибирования поведения (behavior inhibition system), дисфункция которой считается одной из главных нейрофизиологических причин формирования патологической тревоги. В клинической практике этот факт находит свое отображение в чрезвычайно высокой коморбидности ДР и тревожных расстройств.

Помимо гиппокампа, в формировании симптомов ДР принимает важное участие такая структурно-функциональная единица лимбической системы, как миндалина. Замечено, что полиморфизм в гене *5-HTTLPR* (ген транспортера серотонина), который значительно повышает риск возникновения ДР и тревожных расстройств, ассоциирован также с повышенной реактивностью миндалины (Pezawas L. et al., 2005). Однако связь между уровнем повышения реактивности миндалины и тяжестью ДР нелинейна. По данным Т. Canli и соавторов (2005), рост реактивности миндалины выше определенного порога является предиктором редукции симптомов ДР. При этом согласно результатам исследования J.D. Bremner и соавторов (2000), статистически значимых изменений в объеме миндалины мозга у больных с хроническими и рекуррентными ДР не отмечается, однако есть данные и о незначительном увеличении объема миндалины у лиц с впервые возникшим депрессивным эпизодом (Frodl T., 2002).

Еще одним отделом лимбической системы, претерпевающим изменения у пациентов с ДР, является поясная кора. Отметим, что различные регионы поясной коры, по-видимому, в разной мере подвержены влиянию стрессогенных стимулов. Так, у пациентов с ДР наблюдается снижение активности в дорсальной передней

поясной коре с увеличением ее объема при первом эпизоде ДР и уменьшением — при последующих. Имеются также данные касательно снижения концентрации глутамата в этом регионе, причем уровень его снижения позитивно коррелирует с тяжестью ДР (Pizzagalli D. et al., 2001; Mirza Y. et al., 2004). В то же время гиперактивность в ростральной передней поясной коре ассоциирована с хорошим клиническим ответом на терапию и является прогностически благоприятным маркером в отношении выздоровления (Pizzagalli D. et al., 2001). Передняя поясная кора принимает непосредственное участие в регулировании эмоционального самоконтроля, поведения, направленного на решение проблем, адаптации к изменяющимся условиям внешней среды и выявлении ошибочных суждений (Allman J.M. et al., 2001). Наблюдаемые у пациентов с ДР изменения в этой сфере подтверждают данные об участии поясной коры в формировании ДР (табл. 2).

По данным функциональной нейровизуализации, у пациентов с ДР в лимбических структурах (особенно в гиппокампе) и префронтальной коре снижены локальный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы. Эти нарушения ассоциируются с повреждением соответствующих зон в виде нарушения морфологии и функции дендритов (укорочения, уменьшения числа шипиков и синаптических контактов) и проводящих путей, а также снижения метаболизма и гибели части нервных и глиальных клеток. Однако процесс деструкции потенциально обратим благодаря нейропластическим процессам нейрогенеза и репарации нервной ткани. Терапия антидепрессантами наряду с воздействием на нейротрансмиттерные системы оказывает значительное влияние на региональный кровоток и активность регионов мозга, наиболее уязвимых в отношении стресса (Brody A.L. et al., 2001; Sheline Y.I. et al., 2002; Sahay A., Hen R., 2007).

По результатам исследования С.Л. Fales и соавторов (2009) с участием пациентов с ДР, проходящих терапию антидепрессантами, в базовом периоде ДР наблюдалось снижение активности дорсолатеральной

префронтальной коры и повышение активности миндалины при решении когнитивных задач, связанных с эмоцией страха, по сравнению со здоровыми добровольцами (по данным функциональной МРТ). Однако после 8-недельного курса лечения среди тех пациентов, у которых наблюдалась редукция симптомов на $\geq 50\%$, определялась также нормализация активности коры в указанных регионах. Кроме того, у этих больных после лечения повысилась активность области дорсолатеральной префронтальной коры, ответственной за игнорирование негативных эмоциональных стимулов.

По данным G.M. MacQueen и соавторов (2008), у пациентов с ДР после 8-недельного курса терапии и достижения ремиссии наблюдается увеличение объема переднего и заднего отделов гиппокампа по сравнению с базовым периодом, а также с показателями больных, резистентных к проведенной терапии.

Согласно результатам 3-летнего исследования, проведенного Т.С. Frodl и соавторами (2008), у лиц с ДР отмечается снижение плотности серого вещества в участках мозга, связанных с более высоким когнитивным, исполнительным и эмоциональным функционированием, включая гиппокамп, переднюю поясную извилину, правую дорсомедиальную префронтальную кору и левую миндалину. У пациентов, которые достигли ремиссии в ходе проспективного исследования, выявлено меньшее снижение плотности серого вещества, чем у пациентов, которые не смогли достичь ремиссии.

Антидепрессанты оказывают влияние и на уровень BDNF. Так, 3-недельное применение трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) повышает уровень BDNF во фронтальной коре на 10–30%, но не оказывает влияния на уровень этого белка в гиппокампе, миндалине и стволе мозга. Электроконвульсивная терапия на протяжении нескольких дней также повышает концентрацию BDNF во фронтальной коре, гиппокампе и миндалине на 40–100%, однако применение ан-

Таблица 2 Изменения в активности и объеме различных участков мозга у пациентов с депрессией и соответствующие им симптомы

Участок мозга	Изменение объема	Изменение кровотока и активности	Соответствующие симптомы
Вентромедиальная префронтальная кора	Нет данных	Повышение	Повышение чувствительности к боли, тревога, депрессивные мысли, снижение аппетита
Латеральная и медиальная орбитофронтальная кора	Снижение	Повышение	Психомоторная заторможенность, апатия, снижение концентрации внимания, уменьшение объема оперативной памяти
Дорсолатеральная префронтальная кора	Снижение	Снижение	Когнитивные нарушения, нарушения исполнительных функций, нарушения поведения
Гиппокамп	Снижение	Снижение	Нарушения памяти, пространственной реконгносцировки, тревога
Миндалины	Увеличение при первом эпизоде	Повышение	Тревога, снижение толерантности к фрустрации, снижение настроения
Дорсальная передняя поясная кора	Увеличение при первом эпизоде, уменьшение — при последующих	Снижение	Нарушение эмоционального самоконтроля и адаптивности, нарушение проблеморешающего поведения

типсихотиков практически не влияет на уровень BDNF вещества в указанных зонах (Balu D.T. et al., 2008).

Кроме того, BDNF является одним из лучших кандидатов на роль биомаркера ответа на терапию антидепрессантами. Этот цитокин синтезируется клетками как головного мозга, так и прочих органов; уровень его достоверно снижается при развитии ДР и прямо коррелирует со степенью улучшения состояния пациента согласно шкале Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale). Таким образом, раннее изменение концентрации BDNF в плазме крови в начале терапии может послужить для прогнозирования эффективности всего курса лечения (MacQueen G.M., 2009).

Применение нейропротекторов в терапии ДР

Изменения трансмиссивных систем, а также активности и микроструктуры многих участков мозга ассоциированы с развитием ДР, а их нормализация является первоочередной задачей терапии. В ряде случаев использование монотерапии антидепрессантами не способно в полной мере справиться с этим заданием. Перспективным в этом плане является сочетанное применение антидепрессантов и препаратов, способных непосредственно улучшать метаболизм в регионах мозга, ответственных за эмоциональное состояние и формирование ДР.

Результатами исследований доказано, что винпоцетин (Кавинтон, «Рихтер Гедеон», Венгрия) способен оказывать выраженное нейропротекторное действие в условиях гипоксических и ишемических состояний; это может быть использовано для нормализации активности и предотвращения потери нейрональной массы в наиболее уязвимых в отношении ДР участках мозга. В нескольких доклинических научных исследованиях продемонстрировано, что этот препарат предотвращает изменения и гибель пирамидных нейронов гиппокампа за счет снижения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при кратковременной ишемии. При этом нейропротекторный эффект винпоцетина более выражен, нежели у пирacetама (Zelles T. et al., 2001; Solanki P. et al., 2011). Если учесть, что хронический стресс и ДР сопровождаются атрофией гиппокампальных нейронов, то применение винпоцетина может предотвратить развитие патологических изменений в указанном регионе и нарушение соответствующих функций.

Кавинтон обладает некоторыми особенностями, позволяющими применить его у пациентов с ДР. Во-первых, Кавинтон избирательно воздействует на мозговое кровообращение и утилизацию кислорода без значительного изменения системных показателей, во-вторых, этот препарат значительно повышает толерантность к гипоксии и ишемии, и наконец, в-третьих, Кавинтону свойственна также антиконвульсантная и антиагрегантная активность (Kiss B., Kárpáti E., 1996).

Кроме того, Кавинтон оказывает влияние на моноаминергическую систему, повышая концентрацию допамина и его

метаболитов в нижних регионах мозга и нормализуя уровень норадреналина в «терминальных» участках. Также в условиях гипоксии Кавинтон способен препятствовать снижению концентрации норадреналина, серотонина в наиболее уязвимых в этом отношении зонах мозга (Kiss B., Szporony L., 1988) (табл. 3).

Таким образом, Кавинтон обладает нейропротекторным действием (активизирует дефицитный обмен веществ; увеличивает энергетическую емкость мозга путем улучшения утилизации глюкозы, кислорода и темпов синтеза аденозинтрифосфата; повышает концентрацию нейромедиаторов норадреналина, допамина, ацетилхолина и серотонина), а потому может быть использован как средство для прицельной коррекции нарушений стрессиндуцированной (в рамках патогенеза ДР) и/или коморбидной (сосудистого, метаболического генеза) нейропластичности.

На базе Государственного учреждения «Дорожная клиническая больница № 1, станция Киев» нами проведено исследование с целью оценки эффективности и безопасности сочетанной терапии СИОЗС + Кавинтон у пациентов с униполярным БДР.

Участники исследования, страдающие БДР, были распределены на две группы: основная (n=36) и контрольная (n=32). В зависимости от типа ДР (тоскливое, тревожное, апато-адинамическое) больные обеих групп в течение 28 дней получали один из антидепрессантов группы СИОЗС (эсциталопрам, пароксетин или сертралин) в адекватных состоянии суточных дозах. В основной группе дополнительно назначали Кавинтон внутривенно капельно, начиная с 20 мг/сут, далее 30; 40; 50; 50; 50; 50 мг/сут в течение 7 сут с переходом на Кавинтон форте по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в сутки в течение 21 сут. Эффективность терапии в обеих группах сравнивалась по шкалам MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), GCI-S (Clinical Global Impressions Severity Scale), GCI-I (Clinical Global Impres-

sion Improvement); клинической динамике и выраженности побочных эффектов.

Установлено, что эффект сочетанного применения антидепрессантов СИОЗС + Кавинтон в основной группе больных превышает таковой в контрольной, особенно при лечении апато-адинамических ДР, причем прирост эффективности более значим при сочетании эсциталопрама с Кавинтоном. Кроме того, в основной группе наблюдалось более быстрое (на 1–2 нед в зависимости от типа ДР) наступление и большая степень выраженности терапевтического эффекта в ходе курсового лечения. Пациенты основной группы также отмечали в ≈ 2 раза меньшую частоту психических и сомато-вегетативных побочных явлений (табл. 4).

Мы пришли к выводу, что сочетанное применение антидепрессантов и Кавинтона способствует повышению эффективности терапии ДР и ее лучшей переносимости. В свою очередь, наличие явления нейропластичности необходимо учитывать при дальнейшей разработке стратегий комплексной терапии аффективных расстройств.

Нейропластичность играет одну из ключевых ролей как в патогенезе ДР, так и в выздоровлении и поддержании нормального функционирования в период ремиссии. Наряду с антидепрессантами для предотвращения гибели нейронов и образования новых ассоциативных нейрональных связей можно применять и другие препараты, обладающие указанными свойствами.

Список использованной литературы

- Хаустова Е.А., Беззешко В.Г., Клебан К.И. (2011) Терапия деменции: от эффективности к повышению качества жизни пациента. Ліки України, 9(155): 64–70.
- Allman J.M., Hakeem A., Erwin J.M. et al. (2001) The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 935: 107–117.
- Ballmaier M., Toga A.W., Blanton R.E. et al. (2004) Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am. J. Psychiatry*, 161(1): 99–108.

Таблица 3 Эффективность винпоцетина (Кавинтона) в редуции симптомов ДР и ее нейрофизиологических коррелятов

Исследование	Вид	Результаты
Kiss B., Szporony L., 1988	Доклиническое	Предотвращение снижения концентрации норадреналина и серотонина при гипоксии мозга
Szatmari S.Z., Whitehouse P.J., 2003	Систематический обзор Кокрановского сотрудничества (n=583)	Улучшение по шкалам CGI, SKT, EDS, MS*
Zelles T. et al., 2001	Доклиническое	Уменьшение выраженности ишемии гиппокампа, «аффективного» центра мозга
Solanki P. et al., 2011	Доклиническое (винпоцетин, пирacetам)	Снижение оксидантного стресса, индуцированного гипоксией и реоксигенация в гиппокампальной культуре клеток (винпоцетин > пирacetам)

*CGI – Clinical Global Impression Scale; SKT – Syndrome-Kurztest; EDS – Erlangen Depression Scale; MS – Mood Scale (Well-Being Scale)

Таблица 4 Динамика изменений в экспериментальной и контрольной группе на протяжении 1-го месяца терапии

Группа	–Δ MADRS (%)	–Δ CGI-I (%)	Время начала эффекта, сут	Частота возникновения побочных эффектов, %
СИОЗС (n=32)	53,1	31,3	8,1±2,6	9,4
СИОЗС + Кавинтон (n=36)	67,1	46,1	5,3±1,8	5,6

- Balu D.T., Hoshaw B.A., Malberg J.E. et al.** (2008) Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatments. *Brain Res.*, 1211: 37–43.
- Bremner J.D., Narayan S., Anderson E.R. et al.** (2000) Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry*, 157(1): 115–118.
- Bremner J.D., Vythilingam M., Vermetten E. et al.** (2002) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol. Psychiatry*, 51(4): 273–279.
- Briley M., Montgomery S. (Eds)** (1998) *Antidepressant Therapy at the Dawn of the Third Millennium*. Martin Dunitz, London, 457 p.
- Brody A.L., Saxena S., Stoessel P. et al.** (2001) Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58(7): 631–640.
- Canli T., Cooney R.E., Goldin P. et al.** (2005) Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression. *Neuroreport*, 16(12): 1267–1270.
- Ciraulo D.A., Shader R.I. (Eds)** (2011) *Pharmacotherapy of Depression*. New York, Humana Press, 368 p.
- Drevets W.C.** (2007) Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1121: 499–527.
- Fales C.L., Barch D.M., Rundle M.M. et al.** (2009) Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *J. Affect. Disord.*, 112(1–3): 206–211.
- Frodl T., Meisenzahl E., Zetsche T. et al.** (2002) Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol. Psychiatry*, 51(9): 708–714.
- Frodl T.S., Koutsouleris N., Bottlender R. et al.** (2008) Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch. Gen. Psychiatry*, 65(10): 1156–1165.
- Gray J.A., McNaughton N.** (2000) *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford University Press, New York, 440 p.
- Hall J., Thomas K.L., Everitt B.J.** (2000) Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat. Neurosci.*, 3(6): 533–535.
- Himmerich H., Fulda S., Linseisen J. et al.** (2008) Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *Eur. Psychiatry*, 23(6): 421–429.
- Hooley J.M., Gruber S.A., Scott L.A. et al.** (2005) Activation in dorsolateral prefrontal cortex in response to maternal criticism and praise in recovered depressed and healthy control participants. *Biol. Psychiatry*, 57(7): 809–812.
- Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J.** (2009) Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.*, 71(2): 171–186.
- Jovanovic J.N., Czernik A.J., Fienberg A.A. et al.** (2000) Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat. Neurosci.*, 3(4): 323–329.
- Juruena M.F., Cleare A.J., Pariante C.M.** (2004) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 26(3): 189–201.
- Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al.** (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23): 3095–3105.
- Kimbrell T.A., Ketter T.A., George M.S. et al.** (2002) Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol. Psychiatry*, 51(3): 237–252.
- Kiss B., Kárpáti E.** (1996) Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm. Hung.*, 66(5): 213–224.
- Kiss B., Szpomy L.** (1988) On the possible role of central monoaminergic systems in the central nervous system actions of vinpocetine. *Drug Dev. Res.*, 14: 263–279.
- Konorski J.** (1948) *Conditioned Reflexes and Neuron Organisation*. Cambridge University Press, 267 p.
- Lai M., McCormick J.A., Chapman K.E. et al.** (2003) Differential regulation of corticosteroid receptors by monoamine neurotransmitters and antidepressant drugs in primary hippocampal culture. *Neuroscience*, 118(4): 975–984.
- MacQueen G.M.** (2009) Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder. *J. Psychiatry Neurosci.*, 34(5): 343–349.
- MacQueen G.M., Yucel K., Taylor V.H.** (2008) Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 64(10): 880–883.
- Maguire E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S. et al.** (2000) Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(8): 4398–4403.
- Maletic V., Robinson M., Oakes T. et al.** (2007) Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int. J. Clin. Pract.*, 61(12): 2030–2040.
- Martinowich K., Lu B.** (2008) Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(1): 73–83.
- Mirza Y., Tang J., Russell A. et al.** (2004) Reduced anterior cingulate cortex glutamatergic concentrations in childhood major depression. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 43(3): 341–348.
- Nakashita M., Sasaki K., Sakai N., Saito N.** (1997) Effects of tricyclic and tetracyclic antidepressants on the three subtypes of GABA transporter. *Neurosci. Res.*, 29(1): 87–91.
- Ou X.M., Chen K., Shih J.C.** (2006) Glucocorticoid and androgen activation of monoamine oxidase A is regulated differently by R1 and Sp1. *J. Biol. Chem.*, 281(30): 21512–21525.
- Pariante C.M., Nemeroff C.B., Miller A.H.** (1995) Glucocorticoid receptors in depression. *Isr. J. Med. Sci.*, 31(12): 705–712.
- Petty F.** (1995) GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J. Affect Disord.*, 34(4): 275–281.
- Petty F., Sherman A.D.** (1984) Plasma GABA levels in psychiatric illness. *J. Affect Disord.*, 6(2): 131–138.
- Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E. et al.** (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat. Neurosci.*, 8(6): 828–834.
- Pizzagalli D., Pascual-Marqui R.D., Nitschke J.B. et al.** (2001) Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am. J. Psychiatry*, 158(3): 405–415.
- Römer B., Lewicka S., Kopf D. et al.** (2009) Cortisol metabolism in depressed patients and healthy controls. *Neuroendocrinology*, 90(3): 301–306.
- Sahay A., Hen R.** (2007) Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat. Neurosci.*, 10(9): 1110–1115.
- Sheline Y.I., Mitter B.L., Mintun M.A.** (2002) The hippocampus and depression. *Eur. Psychiatry*, 17 Suppl. 3: 300–305.
- Smith R.S.** (1991) The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses*, 35(4): 298–306.
- Solanki P., Prasad D., Muthuraju S. et al.** (2011) Preventive effect of pracetam and vinpocetine on hypoxia-reoxygenation induced injury in primary hippocampal culture. *Food Chem. Toxicol.*, 49(4): 917–922.
- Stokes P.E., Pick G.R., Stoll P.M. et al.** (1975) Pituitary-adrenal function in depressed patients: Resistance to dexamethasone suppression. *J. Psychiatry Res.*, 12(4): 271–281.
- Song C., Leonard B.E.** (2000) *Fundamentals of Psychoneuroimmunology*. Wiley, Chichester, 272 p.
- Szatmari S.Z., Whitehouse P.J.** (2003) Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD003119.
- Taylor W.D., MacFall J.R., Payne M.E. et al.** (2004) Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am. J. Psychiatry*, 161(7): 1293–1296.
- Uhr M., Steckler T., Yassouridis A., Holboer F.** (2000) Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology*, 22(4): 380–387.
- Valentine A.D., Meyers C.A., Kling M.A. et al.** (1998) Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin. Oncol.*, 25(1 Suppl. 1): 39–47.
- Videbech P., Ravnkilde B.** (2004) Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am. J. Psychiatry*, 161(11): 1957–1966.
- Videbech P., Ravnkilde B., Pedersen A.R. et al.** (2001) The Danish PET/depression project: PET findings in patients with major depression. *Psychol. Med.*, 31(7): 1147–1158.
- Wang L., Ashley-Koch A., Steffens D.C. et al.** (2012) Impact of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR polymorphism variants on neural substrates related to sadness and executive function. *Genes. Brain Behav.*, 11(3): 352–359.
- World Health Organisation** (2004) *The global burden of disease: 2004 Update*. WHO Press, Geneva, 160 p.
- Xiao Z., Liu W., Gao K. et al.** (2011) Interaction between CRHR1 and BDNF genes increases the risk of recurrent major depressive disorder in Chinese population. *PLoS One*, 6(12): e28733.
- Zelles T., Franklin L., Koncz I. et al.** (2001) The nootropic drug vinpocetine inhibits veratridine-induced $[Ca^{2+}]_i$ increase in rat hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neurochem. Res.*, 26(8–9): 1095–1100.

Нейропластичність у терапії при депресивних розладах

О.М. Дзюба, О.А. Хаустова, В.Г. Безшейко

Резюме. На основі огляду результатів доклінічних і клінічних досліджень висвітлюються питання взаємозв'язку між нейропластичністю та депресивними розладами. Розглядаються нейрофізіологічні й нейробіологічні кореляти депресії та можливі шляхи цільового терапевтичного впливу на патонейрофізіологічні та патонейроанатомічні зміни, асоційовані з депресією, на прикладі препарату Кавінтон.

Ключові слова: депресивні розлади, нейропластичність, вінпоцетин.

Neuroplasticity in the treatment of depressive disorders

О.М. Dzuba, О.А. Khaustova, V.G. Bezsheyko

Summary. In reviewing the results of pre-clinical and clinical studies the questions of the relationship between neuroplasticity and depressive disorders. We consider neurophysiological and neurobiological correlates of depression and possible targeted therapeutic impact patoneurophysiological and patoneuroanatomical changes associated with depression.

Keywords: depressive disorders, neuroplasticity, vinpocetine.