Структурные и функциональные изменения в головном мозге при эмоциональных расстройствах: основы нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы депрессии

О.С. БРУСОВ*, М.И. ФАКТОР, А.Б. КАТАСОНОВ

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Structural and functional brain changes in emotional disorders: foundations of neurocirculatory and neurotrophic hypothesis of depression

O.S. BRUSOV, M.I. FAKTOR, A.B. KATASONOV

Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Ключевые слова: *депрессия, нейроциркуляторная, нейротрофическая гипотеза, гипотеза «раскачивания», двойные антидепрессанты.*

Key words: *depression, neurocirculatory, neurotrophic hypothesis, kindling hypothesis, double antidepressants.*

Депрессия является одним из самых частых психических заболеваний, с которыми приходится сталкиваться врачам разного профиля. Это касается и большого депрессивного расстройства (БДР). По данным ВОЗ, его относительная распространенность в течение жизни составляет 16,2%, в течение года — 6,6% [27].

Диагноз БДР по критериям американской классификации DSM-IV [10][1], обозначаемого major depressive disorder (MDD), требует при развитии больших депрессивных эпизодов (БДЭ) наличия в течение не менее 2 нед по крайней мере 5 симптомов: пониженное настроение, ощущение собственной ничтожности/чувство вины, мысли о смерти или суицидальные, потеря интереса к окружающему, нарушение аппетита, расстройства сна, психомоторные изменения, гипо- или анергия, нарушения концентрации внимания и нерешительность.

БДР как прогрессирующее заболевание

Несмотря на то что БДР часто характеризуется как эпизодическое заболевание, проспективные исследования последних лет показали, что ему более свойственно рекуррентное течение. Так, 15-летнее исследование [51] 380 пациентов показало, что у 73% пациентов с БДЭ течение заболевания было рекуррентным. При этом развитие каждого БДЭ повышало риск развития последующего. Сходные результаты были получены в рамках международного проекта STARD (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) [17], в котором наблюдались 1500 пациентов с БДР, из которых 74% имели более одного БДЭ.

Предполагается, что рекуррентное течение БДР запускается развитием ряда нейробиологических нарушений, повышающих уязвимость организма к развитию нового БДЭ. В соответствии с этим была выдвинута [38] «гипотеза раскачивания» (kindling hypothesis), согласно которой каждый БДЭ становится триггером для возникновения нового депрессивного эпизода и этот феномен усиливается со временем. По мере увеличения числа БДЭ их развитие в дальнейшем становится все более связанным с предшествующим их количеством, а не со стрессорными факторами в жизни пациента [26]. S. Monroe и K. Harkness [38] раскачивание болезни при увеличении длительности заболевания объясняют снижением по мере увеличения числа депрессивных эпизодов защитного порога (сенсибилизация организма к воздействию стресса) и/или повышением спонтанной дисрегуляции нейробиологических систем, ответственных за развитие БДР. K. Kendler и соавт. [26] при анализе риска развития повторных приступов в когорте близнецов показали большой вклад генетического фактора в развитие феномена «раскачивания». В этом исследовании было также обнаружено снижение величины ассоциации между стрессорными факторами и началом рекуррентного течения БДР у пациентов с его высоким генетическим риском.

Риск-факторами развития рекуррентного течения БДР являются также семейная отягощенность депрессией, раннее отделение ребенка от матери (депривация), неадекватное лечение на начальных этапах болезни [17, 23, 28]. Некоторые исследователи [16] считают, что любые отягощающие события в жизни пациента от рождения до

[1]В данном обзоре мы приводим критерии депрессии по DSM-IV, поскольку именно на эту классификацию ориентировано большинство обсуждаемых исследований.

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: obrusov@yandex.ru

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:7:83

манифестации заболевания повышают риск развития повторных приступов БДР.

Хронификация течения БДР позволяет предположить наличие медленно нарастающих нейробиологических последствий, приводящих к «раскачиванию» заболевания. Это делает все менее вероятным практическое выздоровление больных БДР, особенно на отдаленных этапах болезни. Если для больных с длительностью заболевания менее 1 года вероятность выздоровления составляет 16%, то для больных, страдающих БДР более 5 лет, — менее 1% [24]. Чем больший срок наблюдается между предыдущими и последующими БДЭ, тем выше вероятность выздоровления. Если он на ранних этапах болезни превышает 1 год, то вероятность невозобновления нового эпизода достигает 20% [52].

Рекуррентность и хронификация БДР снижают перспективы лечения заболевания, при этом его целью становится не редукция или полное отсутствие всех основных симптомов болезни, а удлинение периодов между приступами [25].

Функциональные и структурные изменения мозга при БДР

В настоящее время выявлен ряд нейробиологических аномалий, связанных с БДР. Они особенно выражены в лимбических структурах и их связях, которые имеют отношение к регуляции аффекта. Эти нейроанатомические зоны включают медиальную, орбитофронтальную и дорсолатеральную зоны префронтальной коры, переднюю поясную кору, вентральную часть полосатого тела (стриатум), включающую прилежащее ядро, миндалину и гиппокамп. Предполагают [8], что аномалии, найденные в указанных структурах у больных БДР, составляют основу для его формирования.

Как интегративная цепь префронтальная кора, поясная кора, миндалевидное тело и гиппокамп обеспечивают не только регуляцию настроения, но также способность к обучению и контекстную память. Кроме того, соответствующие области префронтальной коры имеют отношение к боли, агрессии, сексуальному функционированию и пищевому поведению, развитию аффективных расстройств, поддержке исполнительных функций, внимания и рабочей памяти [55]. Отдельные части внутри передней поясной коры имеют различные функции: дорсальная часть передней поясной коры обеспечивает некоторые когнитивные и исполнительные функции, вентральная часть передней поясной коры — переработку эмоциональной и мотивационной информации; передняя поясная кора — мониторинг поведения и когнитивных функций [6, 35].

У пациентов с БДР была обнаружена гиперактивация вентромедиальной и орбитофронтальной зон префрональной коры, а также снижение активности дорсолатеральной префронтальной коры [11]. Исходя из функций этих регионов мозга, было предположено, что данные нарушения ответственны за манифестацию симптомов, ассоциированных с БДР. Гиперактивность вентромедиальной, префронтальной коры связана с повышенной чувствительностью к боли, повышением тревоги, депрессивной руминацией и напряжением. Гипоактивность дорсолатеральной области префронтальной коры может вызывать психомоторную заторможенность, апатию, дефицит внимания и рабочей памяти. При использовании метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) было обнаружено уменьшение «коммуникативности» между миндалевидным телом и передней поясной корой [1]. Вследствие утери этих связей передняя поясная кора теряет ингибиторную способность быть эмоциональным регулятором, что приводит к развитию мотивационного и аффективного разрыва [62].

Находясь на пересечении лимбических, когнитивных, исполнительных и нейроэндокринных регуляторных путей, включая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, гиппокамп должен быть особо уязвим при БДР. P. Videbech и B. Ravnkilde [60], обобщив с помощью метаанализа 12 исследований, установили, что объем гиппокампа достоверно снижен при БДР по сравнению нормой, это снижение наблюдается билатерально с небольшим превалированием с правой стороны. В ряде других исследований [8, 41] было показано, что снижение объема гиппокампа прямо пропорционально числу БДЭ и длительности БДР. Даже в периоде ремиссии после БДЭ у больных продолжается медленное снижение уже уменьшенного объема гиппокампа [7].

Разница в объеме гиппокампа между больными БДР и контролем не всегда связана только с болезнью. Исследования [32, 54] показали, что генетический вклад в уменьшенный объем гиппокампа составляет 54%. Исследования ткани аутопсийного мозга [53] больных БДР показало уменьшение размера гиппокампа, обусловленное повышением плотности нейронов и уменьшением объема нейропиля (за счет снижения ветвления дендритов).

Обобщенные результаты генетических, нейроанатомических и клинических исследований дают основание предполагать, что уменьшение размеров гиппокампа является предрасполагающим фактором для возникновения БДР. При лечении объем гиппокампа не нормализуется, что приводит к невозможности полного выздоровления больного.

Молекулярные процессы, опосредующие нейробиологические изменения при БДР

Нарушения в гиппокампе по механизму обратной связи могут приводить к дисрегуляции функции заинтересованных структур. При этом большую роль играет высокий уровень основного стресс-гормона кортизола, влияющего на нейропластичность и клеточную резистентность [33]. Нарушенный баланс между гормонами глюкокортикоидной и минералокортикоидной групп, а также высокая плотность глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в мозге при БДР приводят к уязвимости нейронов гиппокампа [9]. Как следствие развивается атрофия клеток гиппокампа, что приводит к еще большей нейроэндокринной дисфункции и потере управляемости гиппокамп-опосредованных систем мозга [40]. Следствием повышенного уровня глюкокортикоидов (в частности, кортизола) и снижения функциональной активности гиппокампа наблюдается снижение чувствительности ГР. В условиях хронического стресса (при повышенном содержании кортизола) снижение чувствительности ГР может иметь негативные последствия, так как недостаточная сигнализация через ГР «выключает» механизм обратной связи защиты от стресса [46]. Как следствие происходит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая гиперактивация, которая, сочетаясь с активацией функции миндалины мозга, повышает симпатический тонус, в свою оче-

редь вызывающий повышенное освобождение провоспалительных цитокинов из макрофагов. Повышение секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6 и фактора некроза опухолей — ФНО-α) снижает уровень инсулина и чувствительность ГР, что усугубляет метаболические и нейроэндокринные нарушения [59]. Клинически такого рода нарушения проявляются симптомами усталости, потери аппетита и либидо, а также гиперчувствительностью к боли [59].

Провоспалительные цитокины могут также снижать нейротрофическую поддержку клеток и моноаминовую нейротрансмиссию, что в свою очередь приводит к апоптозу нейронов и нарушениям функции глии и нейронглиальных взаимоотношений при БДР [47, 61]. Значение таких взаимоотношений определяется тем, что глиальные клетки вовлечены в сложные взаимодействия с нейронами, поддерживают гомеостаз нейрона и его окружения путем регуляции содержания электролитов, нейротрансмиттеров, цитокинов и нейротрофических факторов [3]. В последнее время большое внимание стало уделяться не только астро-, но и микроглии, с которой связывают иммунную дисрегуляцию и дополнительную продукцию освобождения провоспалительных цитокинов [19]. Нейроны в свою очередь реципрокно поддерживают функционирование глии через продукцию нейротрофина.

Интегральную роль в поддержании нормального нейрон-глиального взаимодействия играет нейротрофический фактор головного мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) [12]. Будучи вовлечен в нейрогенез, BDNF является основным нейротрофином в гиппокампе. Как димерный белок, вовлеченный в поддержание жизнедеятельности, пластичность, рост и смерть (апоптоз) клеток, BDNF структурно связан с фактором роста нервов и широко рапространен в головном мозге [57]. BDNF, взаимодействуя с тирозинкиназными рецепторами, обусловливает клеточную устойчивость к внешним факторам и эффекты длительной потенциации. Однако предшественник BDNF — pro-BDBF, связываясь p75-рецептором, может вызывать форсированную редукцию таких обеспечивающих межклеточные контакты структур, как дендритные шипики и смерть клеток. В зависимости от величины экспрессии BDNF этот процесс может быть выражен в разной степени. Этот процесс регулируется различными нейротрансмиттерами (глютамат, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, норадреналин, ацетилхолин, дофамин и гормоны) [31].

Доклинические и клинические исследования показывают, что дисрегуляция BDNF имеет место при хроническом стрессе и депрессии. В моделях депрессии на животных было показано [15] снижение экспрессии синтеза BDNF в тканях мозга (аналогичные результаты получены при использовании моделей с острой или хронической болевой стимуляцией животных). Сниженный уровень сывороточного BDNF был выявлен у нелеченых больных с БДР по сравнению с леченными больными или здоровыми [50]. Аналогичные результаты были получены на аутопсийном материале мозга больных с БДР (после суицида): снижение уровня BDNF и нейротрофина типа NT-3 по сравнению с материалом, полученным от больных с БДР, умерших не вследствие суицида) [22].

Приведенные выше данные позволили известному венесуэльскому ученому Фуаду Лечина (Fuad Lechin) сформулировать так называемую нейроциркуляторную и нейротрофическую гипотезу патогенеза БДР [29]. В основе этой гипотезы лежит представление о существовании связей между системами нейромедиаторов или нейротрофических факторов на периферии (кровь, спинномозговая жидкость и др.) и системами взаимоотношений между этими же нейромедиаторами или нейротрофическими факторами в ЦНС при депрессиях (БДР) и других психических нарушениях. В рамках развития этой гипотезы было показано, что стресс и генетическая уязвимость через изменения системы взаимоотношений медиаторов, нейрогуморальных и нейротрофических факторов на периферии повышают продукцию центральных глюкокортикоидных стероидов, что приводит к нарушению клеточной пластичности и снижению системы факторов роста и чувствительности ГР [14]. При этом происходит также снижение синтеза нейротрофических факторов роста, таких как BDNF (в крови и ЦНС). Это вызывает негативные структурные и функциональные изменения лимбической системы, особенно гиппокампа. При хронической и рекуррентной формах БДР происходит постепенная атрофия гиппокампа с последующей дисрегуляцией в нейроцепях лимбической системы [48]. Согласно этой гипотезе, восстановление или ремиссия БДР зависят от обратимости этих процессов, особенно от повышения синтеза BDNF при лечении.

В рамках нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы БДР моноаминовые теории (серотониновая, норадреналиновая) становятся дополнительными. Напомним, что в соответствии с моноаминовыми теориями депрессия связана с низкими уровнями моноаминовых нейротрансмиттеров, особенно серотонина и норадреналина. Недавние исследования с помощью МРТ пациентов с нелеченой депрессией показали повышение плотности белков фермента моноаминоксидазы А (МАО-А), которая обладает неспецифической ферментативной активностью в отношении как серотонина, так и норадреналина. Поэтому современная версия моноаминовой теории депрессии постулирует, что длительное снижение уровней серотонина и норадреналина вследствие активации МАО-А в различных отделах мозга больных приводит к нарушению функционирования белков — переносчиков серотонина (SERT) и норадреналина, и в результате — к обострению депрессии [37]. Серотонин- и норадренергические восходящие нервные волокна идут из ядер ствола мозга и иннервируют лимбическую систему, префронтальную кору, связанные со структурами, вовлеченными в регуляцию настроения; нисходящие пути проходят через дорсолатеральные отделы спинного мозга и связаны с регуляцией порога болевой чувствительности [36]. Поэтому в зависимости от величины изменений функциональной активности SERT или белка — транспортера норадреналина в соответствующих регионах мозга может отмечаться манифестация разных клинических проявлений депрессии [37].

Роль нейромедиаторов в развитии ремиссии при БДР

В большом числе исследований было показано, что при лечении БДР селективными блокаторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или норадреналина (СИОЗН) в мозге больных соответственно повышаются уровни серотонина или норадреналина. Длительное лечение с помощью указанных средств повышает также в мозге уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ),

который стимулирует специфическую протеинкиназу А. Активация этого фермента активирует состояние части генома клеток, отвечающей за синтез BDNF [12]. Индуцированная антидепрессантами выработка цАМФ также повышает чувствительность ГР, ингибирует отрицательное влияние повышенной продукции цитокинов и тем самым восстанавливает их функциональную активность и регуляцию в соответствующих нейроцепях [43].

Эффект от повышения уровней моноаминов (дофамин, серотонин и норадреналин) при лечении антидепрессантами, связанный с увеличением синтеза BDNF и других нейротрофических факторов, является одним из ведущих в механизме их антидепрессивного действия. Исследования на животных [21] показали, что повышение уровней моноаминов (серотонин и норадреналин) при хроническом введении антидепрессантов вызывает повышение уровня BDNF в астроцитах мозга. В клинических исследованиях было показано, что при успешном лечении пациентов с БДР антидепрессантами нормализуется сывороточный уровень BDNF. Считается, что сывороточный уровень BDNF отражает его синтез в мозге. В пользу этого свидетельствуют эксперименты на животных, а также то, что BDNF свободно проходит через гематоэнцефалический барьер [30]. Показано, что степень улучшения состояния больных при лечении антидепрессантами с одновременным ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина (двойные ингибиторы обратного захвата) достоверно коррелирует с повышением уровня сывоторочного BDNF [2]. Исследования образцов посмертно взятого мозга показали, что в его ткани в случаях смерти больных во время лечения двойными ингибиторами обратного захвата, определялось более высокое содержание BDNF, чем в образцах мозга, взятых от нелеченых больных [49].

В одном из исследований [34] было отмечено, что позитивный ответ на лечение антидепрессантами сопровождался нормализацией корковой активности. Уже через 1 нед лечения у больных повышалась активность гиппокампа и снижалась активность задней поясной и префронтальной коры (posterior cingulate and prefrontal cortex). Через 6 нед лечения у пациентов-респондеров проявлялись признаки нормализации активности лимбической системы и увеличение активности префронтальной коры, тогда как у резистентных пациентов изменений после первой недели не было. Оказалось также, что нормализация функционирования миндалины и передней поясной коры связана с позитивным ответом на лечение. Кроме того, было установлено [42], что у резистентных к лечению антидепрессантами пациентов с БДР наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов по сравнению с контролем или эутимическими пациентами с БДР.

Исследование редукции симптомов БДР в процессе лечения показало ее связь с региональными изменениями метаболизма мозга больных [4]. Так, снижение выраженности когнитивных нарушений коррелировало с повышением активности дорсальной части передней поясной коры, а уменьшение проявлений синдрома усталости и психомоторной заторможенности было связано со снижением активности вентромедиальной зоны префронтальной коры. Интересно, что эти корреляции наблюдались вне зависимости от проведения психофармако- или психотерапии.

Есть точка зрения [13], что восстановление нейробиологической регуляции при БДР через повышение синтеза нейротрофических факторов и, как следствие, нейрогенеза, вероятно, является общим радикалом, определяющим эффективность лечения, независимо от того, является ли оно психофармакологическим, психотерапевтическим или соматическим (в последнем случае имеют в виду применение диеты и специальных физических упражнений).

Наличие эффекта «раскачивания» и хронификации БДР при его длительном течении делает актуальной задачу поиска максимально эффективной терапии уже при первом приступе болезни. Длительные исследования показали, что наилучшим предиктором течения болезни является ответ пациента на лечение уже при первом приступе, т.е. в течение первых 6 нед от начала приступа [56]. Это имеет особое значение для пациентов пожилого возраста, у которых предшествующее неадекватное лечение антидепрессантами может приводить к фармакорезистентности [58]. Позитивный ответ пациента на лечение антидепрессантами на ранней стадии болезни дает шанс, что дальнейшее повышение качества психофармакотерапии приведет к полному или частичному выздоровлению больного [5].

Одним из путей повышения качества лечения больных с БДР считают применение антидепрессантов более широкого спектра действия или соответствующего комплекса препаратов с разным механизмом действия [39]. Вместе с тем результаты большого метаанализа [44], включавшего 92 исследования (17 036 пациентов), показали одинаковую эффективность серотонин- и норадренергических антидепрессантов. Однако новое поколение антидепрессантов, являющихся двойными селективными ингибиторами обратного захвата (как серотонин, так и норадреналин) — двойные антидепрессанты оказались более эффективными, чем СИОЗС и СИОЗН. Двойные антидепрессанты оказались особенно эффективными, если в структуре депрессии имелись болевые симптомы [18, 20], что, как известно, характерно для маскированной депрессии. Это связано с тем, что при лечении двойными антидепрессантами происходит синергическая активация серотониновой и норадреналиновой систем.

Нейроциркуляторная и нейротрофическая гипотеза депрессии показывает, что факторы, инициирующие эпизод при БДР, и факторы, поддерживающие развитие болезни, различны. На начальном этапе уязвимость к действию стрессов, генетическая предрасположенность к заболеванию взаимодействуют между собой и инициируют каскад нейробиологических нарушений, которые разрушают нормальные динамические связи в областях мозга, связанных с регуляцией настроения, когнитивности, физической и психической активности, болевых ощущений и др. При хронификации болезни по мере течения БДР начинают потенцироваться дальнейшие структурные и функциональные нарушения.

Основная цель лечения при наличии последствий хронификации БДР — восстановление нормального функционирования и предотвращение дальнейших структурных и функциональных нейробиологических нарушений в мозге больных. Повышение с помощью антидепрессантов серотонин- и норадренергической нейротрансмиссии инициирует восстановление синтеза нейротрофических факторов (особенно BDNF), что нормализует активность глюкокортикоидов и нейроэндокринную регу-

ляцию. Использование двойных антидепрессантов (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) повышает вероятность достижения ремиссии за счет комплексной редукции эмоциональных и соматических симптомов (в том числе болевые ощущения) при депрессиях.

Согласно нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезе, результаты лечения на ранних стадиях развития болезни определяют прогноз и рекуррентность течения БДР. Наличие резидуальных симптомов при лечении также влияет на дальнейшее течение болезни. При достижении ремиссии пациенты должны быть информированы о большей пользе продолжения длительного, непрерывного лечения, чем эпизодического или неполного. Лечение, которое включает индивидуальную или групповую когнитивную терапию наряду с активной психофармакотерапией, способствует коррекции молекулярных факторов патогенеза болезни, что снижает последующий риск обострения БДР [45]. При достижении ремиссии поддержка метаболизма мозга на уровне нормы является более важной задачей, чем предотвращение развивающегося обострения. Это требует согласованных действий пациента и врача для того, чтобы поддерживать полностью или частично нормализовавшийся нейробиологический гомеостаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Anand A., Li Y., Wang Y. et al.* Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. Biol Psychiatry 2005; 57: 1079—1088.
2. *Aydemir O., Deveci A., Taneli F.* The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29: 261—265.
3. *Bessis A., Bechade C., Bernard D., Roumier A.* Microglial control of neuronal death and synaptic properties. Glia 2007; 55: 233—238.
4. *Brody A.L., Saxena S., Mandelken M.A. et al.* Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. Biol Psychiatry 2001; 50: 171—178.
5. *Brook O.H., van Hout H.P.J., Stalman W.A.B., de Haan M.* Nontricylic antidepressants: predictors of nonadherence. J Clin Psychopharmacol 2006; 26: 643—647.
6. *Bush G., Luu P., Posner M.I.* Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn Sci 2000; 4: 215—222.
7. *Colla M., Kronenberg G., Deuschle M. et al.* Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. J Psychiat Res 2007; 41: 553—560.
8. *Davidson R.J.* Affective neuroscience and psychophysiology: toward a synthesis. Psychophysiology 2003; 40: 655—665.
9. *de Kloet E.R., Derijk R.H., Meijer O.C.* Therapy insight: is there an imbalanced response of mineralcorticoid and glucocorticoid receptors in depression? Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3: 168—179.
10. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders-Fourth Edition, Text-Revision. Washington, DC: American Psychiatric Press 2000.
11. *Drevets W.C.* Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. Annu Rev Med 1998; 49: 341—361.
12. *Duman R.S., Heninger G.R., Nestler E.J.* A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 597—606.
13. *Duman R.S.* Neurotrophic factors and regulation of mood: role of exercise, diet, and metabolism. Neurobiol Aging 2005; 6: Suppl: 88—93.
14. *Duman R.S., Monteggia L.M.* A neurotrophic model for stress related mood disorders. Biol Psychiatry 2006; 59: 1116—1127.
15. *Duric V., McCarson K.E.* Hippocampal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression is decreased in rat models of pain and stress. Neuroscience 2005; 6: 999—1006.
16. *Heim C., Plotsky P.M., Nemeroff C.B.* Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. Neuropsychopharmacology 2004; 29: 641—648.
17. *Hollon S.D., Shelton R.C., Wisniewski S. et al.* Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. J Psychiat Res 2006; 40: 59—69.
18. *Fava M., Mallinckrodt C.H., Detke M.J. et al.* The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates. J Clin Psychiatry 2004; 65: 521—530.
19. *Frank M.G., Baratta M.V., Sprunger D.B., Watkins L.R., Maier S.F.* Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. Brain Behav Immun 2007; 21: 47—59.
20. *Jones C.K., Eastwood B.J., Need A.B., Shannon H.E.* Analgesic effects of serotonergic, noradrenergic or dual reuptake inhibitors in the carrageenan test in rats: evidence for synergism between serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors. Neuropharmacology 2006; 51: 1172—1180.
21. *Juric D.M., Miklic S., Carman-Krzan M.* Monominergic neuronal activity up-regulates BDNF synthesis in cultured neonatal rat astrocytes. Brain Res 2006; 108: 54—62.
22. *Karege F., Vaudan G., Schwald M. et al.* Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. Brain Res Mol Brain Res 2005; 136: 29—37.
23. *Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H. et al.* Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. Biol Psychiatry 2006; 54: 3—80.
24. *Keller M.B., Lavori P.W., Mueller T.I. et al.* Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 809—816.
25. *Keller M.B.* Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. JAMA 2003; 289: 3152—3160.
26. *Kendler K.S., Thornton L.M., Gardner C.O.* Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting the onset of major depression. Am J Psychiatry 2001; 158: 582—586.
27. *Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 2003; 289: 3095—3105.
28. *Ladd C.O., Huot R.L., Thrivkraman K.V., Nemeroff C.B., Meany M.J., Plotsky P.M.* Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. Prog Brain Res 2000; 122: 81—103.
29. *Lechin F., Van Der Dijs M., Lechin E.* Neurocircuitry and neuroautonic disor-ders: reviews and rterapeutic strategies. Karger Publishers Basel 2002; 23—46.
30. *Lommatzsch M., Zingler D., Schuhbaeck K. et al.* The impact of age, weight, and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. Neurobiol Aging 2005; 26: 115—123.
31. *Lu B., Pang P.T., Woo N.H.* The yin and yang of neurotrophin action. Nat Rev Neurosci 2005; 6: 603—614.
32. *Lyons D.M., Yang C., Sawyer-Glover A.M., Moseley M.E., Schatzberg A.F.* Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 1145—1151.
33. *Manji H.K., Quiroz J.A., Sporn J. et al.* Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. Biol Psychiatry 2003; 53: 707—742.
34. *Mayberg H.S., Brannan S.K., Tekell J.L. et al.* Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. Biol Psychiatry 2000; 48: 830—843.
35. *McCormick L.M., Ziebell S., Nopoulos P. et al.* Anterior cingulated cortex: an MRI-based parcellation method. Neuroimage 2006; 32: 1167—1175.
36. *Mega M.S., Cummings J.L., Salloway S., Malloy P.* The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997; 9: 315—330.
37. *Meyer J.H., Ginovart N., Boovariwala A. et al.* Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 1209—1216.

38. *Monroe S.M., Harkness K.L.* Life stress, the ''kindling'' hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective. Psychol Rev 2005; 112: 417—445.
39. *Nelson J.C., Mazure C.M., Jatlow P.I. et al.* Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanism for treatment of depression: a double-blind, randomized study. Biol Psychiatry 2004; 55: 296—300.
40. *Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J. et al.* Neurobiology of depression. Neuron 2002; 34: 13—25.
41. *Neumeister A., Wood S., Bonne O. et al.* Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. Biol Psychiatry 2005; 57: 935—937.
42. *O'Brien S.M., Scully P., Fitzgerald P. et al.* Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. J Psychiat Res 2007; 41: 326—331.
43. *Pace T.W.W., Hu F., Miller A.H.* Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. Brain Behav Immun 2007; 21: 9—19.
44. *Papakostas G.I., Thase M.E., Fava M., Nelson J.C., Shelton R.C.* Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotoninreuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A metaanalysis of studies of newer agents. Biol Psychiatry 2007; doi:10.1016/j.biopsych2007.03.027
45. *Paykel E.S., Scott J., Cornwall P.L. et al.* Duration of relapse prevention after cognitive therapy in residual depression: follow-up of controlled trial. Psychol Med 2005; 35: 59—68.
46. *Raison C.L., Capuron L., Miller A.H.* Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol 2006; 27: 24—31.
47. *Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J.* Gliogenesis and glial pathology in depression. CNS Neurol Disord Drug Targets 2007; 6: 219—233.
48. *Sheline Y.I., Gado M.H., Kraemer H.C.* Untreated depression and hippocampal volume loss. Am J Psychiatry 2003; 160: 1516—1518.
49. *Shen B., Dowlatshahi D., MacQueen G.M. et al.* Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. Biol Psychiatry 2001; 50: 260—265.
50. *Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N. et al.* Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. Biol Psychiatry 2003; 54: 70—75.
51. *Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C. et al.* Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry 2000; 157: 229—233.
52. *Spijker J., de Graaf R., Bijl R.V. et al.* Determinants of persistence of major depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). J Affect Disord 2004; 81: 231—234.
53. *Stockmeier C.A., Mahajan G.J., Konick L.C. et al.* Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. Biol Psychiatry 2004; 56: 640—650.
54. *Sullilvan E.V., Pfefferbaum A., Swan G.E., Carmelli D.* Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence fromgenes and environment. Hippocampus 2001; 11: 754—762.
55. *Swanson L.W.* The hypothalamus. In: Bjorklund A, Hokfelt T, Swanson LW, eds. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Integrated Systems of the CNS, Part I, Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Retina. New York, NY: Elsevier 1987: 1—124.
56. *Szadoczky E., Rozsa S., Zambori J., Furedi J.* Predictors for 2 year outcome of major depressive episode. J Affect Disord 2004; 83: 49—57.
57. *Tapia-Arancibia L., Rage F., Givalois L., Arancibia S.* Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. Front Neuroendocrinol 2004; 25: 77—107.
58. *Tew J.D., Mulsant B.H., Houck P.R. et al.* Impact of prior treatment exposure on response to antidepressant treatment in late life. Am J Geriat Psychiatry 2006; 14: 957—965.
59. *Tsigos C., Chrousos G.P.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors, and stress. J Psychosom Res 2002; 53: 865—871.
60. *Videbech P., Ravnkilde B.* Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. Am J Psychiatry 2004; 161: 1957—1966.
61. *Weisler-Frank J., Maier S.F., Watkins L.R.* Immune-to-brain communication dynamically modulates pain: physiological and pathological consequences. Brain Behav Immun 2005; 19: 104—111.
62. *Whittle S., Allen N.B., Lubman D.I., Yuïcel M.* The neurobiological basis of temperament: towards a better understanding of psychopathology. Neurosci Biobehav Rev 2005; 30: 511—525.