

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ИХ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

УДК 615.214.32

© **Е. Е. Яковлева, Л. К. Хныченко, Н. А. Лосев**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

эмоции; депрессия; биохимические изменения; моноамины; антидепрессивное действие; холинотропные средства.

Резюме

Обзор литературы, посвященный нейробиологическим механизмам депрессивных расстройств, в котором представлена роль биохимических изменений в холинергической, серотонинергической, дофаминергической и др. нейрогуморальных системах в развитии депрессии. Детально обсуждены современные подходы к фармакокоррекции депрессивных расстройств, а также затронут вопрос о перспективности терапии депрессии холинотропными средствами. Библ. 73 назв.

Эмоции играют важную роль в жизни человека и животных, участвуя в организации целесообразного адаптивного поведения. Различного рода нарушения нормального функционирования мозговых механизмов эмоций — эмоциональные или аффективные расстройства и, прежде всего, депрессия — дезорганизуют приспособительное поведение и являются тяжелым заболеванием, распространяющимся более чем на 12% населения экономически развитых стран [31, 32]. В последние годы даже появился термин «социальное стрессовое расстройство», отражающий глубокие социально-экономические изменения [2]. Аффективные расстройства представляют собой серьезную медико-социальную проблему [23]. При этом клинически депрессия чаще всего проявляется вне психиатрического поля деятельности: с этим серьезным расстройством встречаются врачи всех специальностей. По прогнозам к 2020 г. эта мультифакториальная патология выйдет на второе место после ИБС [15]. Вследствие интенсификации современного ритма жизни, приводящего к физическому и психическому перенапряжению, поиск новых подходов к фармакотерапии депрессивных и тревожных расстройств не теряет своей актуальности.

Депрессия — психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности, своего прошлого и будущего [13]. Выделяют три основных компонента аффективного звена депрессивного синдрома: тоскливый, тревожный

и апатический [6]. Каждый из компонентов находится в динамической связи с другими, и вместе они составляют «тревожную триаду» [6]. Депрессивные изменения настроения наряду с искажением когнитивных процессов сопровождаются моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, соматовегетативными дисфункциями [13]. Клиническая картина депрессивного расстройства расширяется за счет коморбидных состояний (ипохондрических, тревожно-фобических) [35, 38]. Учитывая трудности первичной диагностики этих расстройств, маскирование их под иную психическую и соматическую патологию, а также склонность к длительному, хроническому течению с параллельно нарастающим риском рецидива депрессии, возникают серьезные проблемы в процессе их психофармакологического лечения [4]. Поэтому при терапии пациентов с депрессивным расстройством добиться ремиссии удается только в 30% случаев [24].

Известно, что анатомическим субстратом эмоций являются области мозга, входящие в лимбическую систему: гиппокамп с проводящими путями, прозрачная перегородка, ядра миндалевидного комплекса, гипоталамус, а также целый ряд ядер, лежащих в ретикулярной формации ствола, моста и среднего мозга [14]. Все эти структуры объединяют как лимбико-ретикулярный комплекс. Кроме того, в организации эмоций принимают участие: поясная извилина, префронтальная, орбитальная и височная зоны коры больших полушарий [11].

Нейробиологические исследования механизмов депрессивных расстройств долгое время концентрировались преимущественно на моноаминах [56]. Согласно моноаминовой теории одним из ведущих факторов развития депрессии является дефицит серотонина (5-НТ) и норадреналина (НА) в синаптической щели [57]. Существуют сведения о резком снижении содержания всех моноаминов и увеличения уровня их метаболитов в мозге крыс после моделирования депрессии [33]. Данные литературы свидетельствуют, что депрессия обусловлена функциональным дефицитом серотонина в мозге [28, 58, 66, 67] поскольку уровень его основного метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в спинномозговой жидкости таких пациентов снижается [40, 42]. Вместе с тем, некоторые исследователи наблюдали нормальный или даже повышенный уровень 5-ГИУК при депрессии [43].

Помимо серотонинергической и норадреналинергической систем значительный интерес в связи с развитием депрессии привлекает в последнее время и дофаминергическая система [50, 60, 63].

На основании того, что блокада дофаминовых рецепторов нейролептиками вызывала симптомы депрессии, а агонисты и предшественники дофамина (ДА) оказывали терапевтическое действие, депрессию связывали со снижением дофаминергической активности в мозге [69, 70, 71]. Вместе с тем было показано, что депрессия может развиваться и на фоне повышенной активности ДА, например, при шизофрении [72]. Результаты, полученные различными авторами при прямых измерениях предшественников синтеза дофамина и его метаболитов в постмортальных образцах мозга депрессивных больных весьма противоречивы [39, 41].

Известно, что нарушения обмена дофамина сопровождаются значительными изменениями баланса нейромедиаторов, в том числе ацетилхолина и глутамата, которым отводится важная роль в регуляции двигательной активности [9, 12, 48, 59]. На стриатную холинергическую систему дофамин оказывает влияние по меньшей мере двумя путями: снижает выброс ацетилхолина, активируя D2 рецепторы и одновременно усиливая выброс медиатора, активируя D1 рецепторы [37]. С другой стороны, имеются сведения, подтверждающие, что снижение функциональной активности нигростриарной и мезолимбической ДА-ергических систем и повышение активности НА-ергической системы играют важную роль в формировании и поддержании смешанного тревожно-депрессивного состояния у животных [18, 64]. При моделировании у крыс состояния, схожего с депрессивным (выращивание в условиях частичной или полной изоляции), выявлено значительное снижение содержания ДА и 5-НТ при неизменном уровне НА в структурах мозга, контролирующей двигательную активность и эмоциональное поведение [19]. Однако некоторые исследователи отмечают, что в мозге при депрессивных расстройствах увеличивается уровень всех моноаминов [51].

Большой вклад в понимание патогенеза депрессивного расстройства внесло развитие нейропластической теории, включившей в себя теорию биогенных аминов. Ее основной постулат — это то, что формирование эмоционального фона не определяется уровнем отдельных нейромедиаторов, но формируется в результате совокупной деятельности различных отделов мозга [45, 55].

Существует гипотеза динамических изменений нейрохимической активности в процессе развития экспериментальной депрессии, согласно которой активность моноаминергических систем изменяется в зависимости от длительности психоэмоционального воздействия, глубины разви-

тия психопатологии, а также структуры мозга [1]. Более того, непременно следует учитывать, что депрессивное состояние может возникать не только в результате нарушения моноаминергической нейротрансмиссии, но и при нарушении функции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, нейротрофинов и интерлейкинов у наследственно предрасположенных индивидов, попавших под влияние факторов риска стрессорной или инфекционной природы [36].

Имеются сообщения о том, что изменения ряда подтипов рецепторов серотонина, тесно связанные с депрессией, носят наследственный характер [3], а предположение о важной роли нейровоспаления в некоторых случаях тяжелой депрессии получает все больше подтверждений [34]. Подавление нейровоспаления рассматривается в качестве одного из механизмов действия антидепрессантов [52, 61, 53, 65]. Все эти системы (нейромедиаторные, гормональная, иммунная, генетические факторы) находятся в теснейшей взаимосвязи между собой, поэтому только комплексный подход позволит разработать эффективные и безопасные методы терапии депрессивных расстройств. Вот почему применение препаратов, механизм действия которых основан исключительно на моноаминовой гипотезе, приводит к длительной задержке проявления терапевтического эффекта, а также к появлению депрессивных пациентов, совершенно не реагирующих на эти препараты. Кроме того, большая часть ранее разработанных групп лекарственных препаратов вызывает серьезные или неприятные побочные эффекты [16].

Применение психотропных средств определяется характером и выраженностью аффективных нарушений [13]. В фармакотерапии депрессивно-подобных расстройств используются антидепрессанты (со стимулирующим эффектом, сбалансированного действия и с седативным эффектом), анксиолитики (чаще всего бензодиазепиновые транквилизаторы — БТ), а также антиоксиданты и антигипоксанты.

Типичные антидепрессанты подразделяются на три фармакологических класса. Это ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) — фермента, разрушающего биологические амины; трициклические антидепрессанты (ТЦА), действие которых реализуется через блокирование механизма обратного захвата аминов из синаптической щели, что приводит к увеличению концентрации нейротрансмиттеров, а также третий класс, который составляют препараты, влияющие на нейротрансмиссию через блокаду рецепторов (α 2-адренорецепторы и серотониновые — 5 НТ1 А, 5 НТ2 С, 5 НТ2, 5 НТ3) [7].

Первыми антидепрессантами стали препараты из группы ИМАО. В середине XX века были открыты две формы фермента МАО: тип А и тип Б [7]. МАО типа А обуславливает дезаминирование но-

радреналина, адреналина, дофамина, серотонина, а MAO типа Б — дезаминирование фенилэтиламина и некоторых других аминов. Так, ипрониазид, ниаламид, фенелзин необратимо блокируют MAO типа А, а пирлиндол, моклобемид — оказывают на нее избирательное и обратимое влияние [10].

Одной из наиболее часто используемых групп препаратов в комплексной терапии депрессии являются трициклические антидепрессанты (ТЦА). Большинство их оказывает прямое влияние на несколько медиаторных систем, в том числе катехоламинергические, индоламинергические и холинергические. В связи с этим для них характерны периферические холинолитические побочные эффекты: сухость во рту, задержка мочеиспускания, запор, нарушение зрения, аккомодации, усиленное потоотделение [5]. Применение ТЦА часто сопровождается головной болью, атаксией, сонливостью или бессонницей, нарушением концентрации внимания, дизартрией, галлюцинациями, тремором, парестезиями, экстрапирамидными расстройствами, судорогами, дезориентацией и многими другими симптомами со стороны различных систем органов. Трициклические антидепрессанты не следует назначать одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы [22]. Кроме того, ТЦА являются кардиотоксичными, могут вызывать синдром отмены и повышают риск суицидального поведения. Наиболее популярными среди этой группы антидепрессантов являются amitриптилин и азафен. Азафен в отличие от amitриптилина обладает лучшей переносимостью в связи с отсутствием кардиотоксического эффекта и менее выраженным холинолитическим действием.

Не менее широко используемая группа лекарственных средств при депрессиях, сочетающихся с тревогой — это бензодиазепиновые транквилизаторы. Механизм их активности сводится к взаимодействию с бензодиазепиновыми рецепторами, расположенными на клеточной мембране нейронов центральной нервной системы (ЦНС). Наиболее распространенные побочные эффекты бензодиазепинов связаны с угнетающим действием на ЦНС (быстрая утомляемость, сонливость, нарушение концентрации внимания), нарушением дыхания и функции сердечно-сосудистой системы [10]. Бензодиазепины также ухудшают когнитивные функции, в том числе память, способность к обучению [27]. У детей и больных с органическими поражениями мозга бензодиазепины могут вызвать расторможенность, характеризующуюся вспышками ярости и возбуждением, но основным ограничителем их применения является риск возникновения физической зависимости и синдрома отмены [73]. С холинолитическим действием этих препаратов также связывают нарушение аккомодации, сухость слизистых оболочек, повышение внутриглазного давления, задержку мочеиспускания

[17]. К группе БТ относятся: диазепам, феназепам, гдазепам. Гдазепам — единственный из существующих БД препарат, имеющий диссоциацию в определенном диапазоне доз анксиолитического и седативного эффекта. Доказано, что уменьшение тревоги при введении гдазепам в малых дозах связано не с присоединением к БД-рецептору, а с увеличением взаимодействия с эндогенными лигандами. Гдазепам может использоваться в качестве дневного транквилизатора [8].

На смену БТ приходят селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые используют, прежде всего, при терапии депрессивных состояний [7]. Так, коаксил — селективный стимулятор обратного захвата серотонина предотвращает индуцированный стрессом поведенческий и когнитивный дефицит, корректирует ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс, редуцирует депрессивную симптоматику [21]. Вместе с тем, при терапии депрессивных состояний и для достижения эффекта необходимо длительное применение СИОЗС [29].

Иксел — новый антидепрессант, селективно ингибирующий обратный захват серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Препарат характеризуется высокой степенью безопасности, однако противопоказан при беременности, лактации, а также при гиперплазии предстательной железы и дизурии [13].

Препарат ноопепт (этиловый эфир N-фенил-ацетил-L-пролилглицина) оказывает анксиолитическое действие с положительным влиянием при нарушениях памяти, вызванных ишемией, травмой, алкоголем. Низкая токсичность ноопепта, связанная с эндогенной природой его основных метаболитов, позволяет рассматривать препарат как адекватное средство превентивной терапии, длительное применение которого не будет сопровождаться побочными эффектами [25, 26].

Препарат ладастен сочетает анксиолитическое и психостимулирующее действия. Последнее обеспечивается его способностью индуцировать ген тирозингидроксилазы, что приводит к повышению содержания дофамина и норадреналина. Ладастен, в отличие от типичных психостимуляторов, не истощает запасы катехоламинов в депо, а увеличивает их синтез, что исключает побочные эффекты, характерные для амфетамина и сиднокарба [30].

В отделе нейрофармакологии ФГБУ «НИИ-ЭМ» СЗО РАМН имени С.В. Аничкова ведется разработка, синтез и доклинические исследования препаратов совершенно нового класса, относящихся к группе центральных мускариновых М-холиноблокаторов. В настоящее время установлено, что повреждения в гене мускариновых холинорецепторов 2-го типа (CHRM2), связаны с повышением риска депрессии [44, 46, 68]. Одним из первых М-холиноблокаторов центрального

действия, включенных в группу транквилизаторов, является амизил, проявляющий противотревожное действие.

На поведенческих моделях депрессии у специально выведенных депрессивных линиях крыс установлено, что при депрессивном расстройстве повышается центральная мускариновая функция и гиперчувствительность холинергической системы [54, 62]. Экспериментально установлено, что применение М-холиноблокаторов может оказывать стойкое антидепрессивное действие, изменяя синаптическую пластичность с помощью прямых или непрямых механизмов действия [49]. Так, блокада М-холинорецепторов особенно в сочетании с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ), способствует накоплению эндогенного ацетилхолина (АХ) в области никотиновых (Н) холинорецепторов. Стимуляция никотиновых рецепторов эндогенным АХ усиливает активность Н-холинергических механизмов, повышает синтез и высвобождение катехоламинов, в том числе ДА, серотонина и тем самым устраняет дисбаланс между симпатической и парасимпатической системами в организме [20].

Помимо воздействия на никотиновые рецепторы М-холиноблокаторы влияют на иммунную систему, а также на гормональный статус [47]. Поскольку в реализации эффектов центральных М-холиноблокаторов участвуют нейро- и иммуномедиаторные системы организма [49], правомерно предположить, что препараты подобного типа действия могут оказаться перспективными в фармакотерапии таких заболеваний, как болезнь Паркинсона, шизофрения и депрессия [20].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Августинович Д. Ф., Алексеенко О. В., Бакштановская И. В.* с соавт. Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование // Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35, № 4. — С. 19–40.
2. *Александровский Ю. А.* Пограничные психические расстройства. — М.: 2000. — 496 с.
3. *Ашмарин И. П., Стукалов П. В., Ещенко Н. Д.* Биохимия мозга: Уч. пособие. — СПб, 1999. — 328 с.
4. *Бородин В. И., Канаева Л. С., Миронова Н. В., Захарова К. В.* Клиническая эффективность и переносимость препарата «Ципралекс» (эсциталопрам) при терапии легких и умеренно выраженных депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005 — Т. 7, № 5. — С. 3–6.
5. *Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л., Дюкова Г. М.* Депрессия в неврологической практике. — М., 2002. — С. 30–44.
6. *Вертоградова О. П.* Депрессия (психопатология, патогенез). — М., 1980.
7. *Воробьева О. В.* Симбалта — ключевой представитель класса антидепрессантов двойного действия // Лечение нервн. болезней — 2005. — № 2(16). — С. 34–38.
8. *Воронина Т. А., Середенин С. Б.* Перспективы поиска новых анксиолитиков // Эксперим. клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4–18.
9. *Воронков Д. Н., Доведова Е. Л., Худоевков Р. М.* Особенности взаимодействия нейромедиаторных систем в nigrostriatalных образованиях мозга крыс при длительном введении резерпина и галоперидола // Нейрохимия. — 2012. — Т. 29, № 2. — С. 134–138.
10. *Вышковский Г. Л.* Регистр лекарственных средств России (РЛС): Энциклопедия лекарств, 15-й вып. — М., 2007. — 1710 с.
11. *Гельгорн Э., Луфборроу Дж.* Эмоции и эмоциональные расстройства. Нейрофизиологическое исследование. — М., 1966. — 672 с.
12. *Ещенко Н. Д.* Биохимия психических и нервных болезней. — СПб., 2004. — 200 с.
13. *Зотов П. Б., Уманский М. С.* Депрессии в общей медицинской практике: Метод. пособие для врачей. — Тюмень: ТМА, 2006.
14. *Изнак А. Ф.* Современные представления о нейрофизиологических основах депрессивных расстройств. Депрессии и коморбидные расстройства / Под ред. А. Б. Смулевича. — М.: НЦПЗ РАМН, 2001–2011. — Psychiatry.Ru
15. *Корнетов Н. А.* Международные стандарты диагностики и терапии депрессивных расстройств в общей медицинской практике // Фармакотерапия в неврол. и психиатрии. — М., 2002. — С. 117–128.
16. *Коррабл Э., Пюх А.* Как улучшить коэффициент риска и пользы антидепрессантов? // Междунар. клинич. психофармакология. — 1993. — Т. 8. — С. 237–241.
17. *Крюкова И. А.* Нейрофармакология в таблицах. — СПб.: СПбМАПО, 2005. — Ч. 2. — 85 с.
18. *Кушнарева Е. Ю., Крупина Н. А., Хлебникова Н. Н.* с соавт. Уровень моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием, вызванным введением ингибитора дипептидилпептидазы IV в раннем постнатальном периоде // Нейрохимия. — 2012. — Т. 29, № 1. — С. 35–44.
19. *Лебедев А. А., Бычков Е. Р., Николаев С. В.* с соавт. Влияние фенамина на содержание дофамина, норадреналина, серотонина и их метаболитов в дофаминергических структурах мозга крыс с различным индивидуальным опытом // Наркология. — 2002. — № 12. — С. 2–6.
20. *Лосев Н. А.* Фармакология — клинике (с учетом взаимодействия М- и Н-холинергических механизмов). СПб., 2007.
21. *Любченко П. Н.* Профилактика и купирование профессионального стресса // Клиническая медицина. — 2007. — № 9. — С. 22–27.
22. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. 13-е изд. — М., 1998 — Т. 1. — С. 99.
23. *Немерофф Ч. Б., Келси Дж. Э.* Аффективные расстройства // Энн С. Д., Койл Дж. Т. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. — М., 2007. — С. 140–193.
24. *Ольга Ж.-П., Каспер З.* Эффективность Вальдоксана, агониста MT1/MT2 рецепторов и антагониста 5-HT2 с рецепторов, при большом депрессивном расстройстве // Рос. психiatr. жур. — 2009. — № 2. — С. 85–95.
25. *Островская Р. У., Гудашева Т. А., Трофимов С. С., Сколдинов А. П.* Пептидные аналоги пирацетама — новая группа ноотропов // Фармакология ноотропов. — М., 1989. — С. 26–35
26. *Островская Р. У., Гудашева Т. А., Цаплина А. П.* и др. Ноопепт стимулирует экспрессию NGF и BDNF в гиппокампе крысы // Бюлл. эспер. биол. мед. — 2008. — Т. 146, № 9, С. 310–313.
27. *Пайн Д. С., Дж. Гран, Горман Дж. М.* Тревожные расстройства. В кн. Энн С. Д., Койл Дж. Т. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. — М., 2007. — С. 86–139.
28. *Попова Н. К., Науменко Е. В., Колпаков В. Г.* Серотонин и поведение. — Новосибирск: Наука, 1978. — 304 с.

29. Сапронов Н. С., Хныченко Л. К., Шелемеха С. Е. Стрессорные нарушения метаболизма и их фармакокоррекция. — СПб., 2009. — 240 с.
30. Середенин С. Б. Фармакологическая регуляция эмоционально-стрессовых состояний // Вестник РАМН. — 2003. — № 12. — С. 35–37.
31. Смулевич А. Б. Депрессии в общесоматической практике. — М., 2000.
32. Стрекалова Т. В., Сеспульо Р., Ковальзон В. М. Депрессивноподобное состояние и сон у лабораторных мышей // Журн. высш. нервн. деят. — 2008. — Т. 58, № 6, С. 728–737.
33. Федотова Ю. О. Нейрогормональные механизмы антидепрессивного действия кетансерина у овариоэктомизированных крыс // Нейрохимия. — 2010. — Т. 27, № 4, С. 315–321.
34. Хазиахметова В. Н., Зиганшина Л. Е. Противовоспалительные свойства антидепрессантов (обзор результатов экспериментальных исследований) // Экспериментальная и клин. фармакология. — 2012. — Т. 75, № 11, С. 38–43.
35. Чутко Л. С., Фролова Н. Л. Психовегетативные расстройства в клинической практике. — СПб., 2005.
36. Шишкина Г. Т., Дыгало Н. Н. Нейробиологические основы депрессивных расстройств и действия антидепрессантов // Журн. высш. нервн. деят. — 2010. — Т. 60, № 2. — С. 138–152.
37. Abercrombie E. D., De Boer P. J. // Neurosci. — 1997. — Vol. 17, N 21. — P. 8498–8505.
38. Aronoff G. M., Feldman J. B., Campion T. S. Management of chronic pain and control long-term disability // Occup. Med. — 2000. — Vol. 15, N 4. — P. 755–770.
39. Arranz B., Blennow K., Eriksson A. et al. Serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic measures in suicide brains // Biol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 41, N 10. — P. 1000–1009.
40. Asberg M., Bertilsson L., Martensson B. et al. CSF monoamine metabolites in melancholia // Acta Psychiatr. Scand. — 1984. — Vol. 69, N 3. — P. 201–219.
41. Bowden C., Cheetham S. C., Lowther S. et al. Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides // Brain Res. — 1997. — Vol. 769, N 1. — P. 135–140.
42. Bowers M. B. Lumbar CSF 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in affective syndromes // J. Nerv. Ment. Dis. — 1974. — Vol. 158, N 5. — P. 325–330.
43. Brown S. L., Steinberg R. L., Van Praag H. M. The pathogenesis of depression: reconsideration of neurotransmitter data // Handbook of Depression and Anxiety / Eds. J. A. Den Boer, J. A. Ad Sitsen. — N. Y.: M. Dekker, 1994. — P. 317–347.
44. Cannon D. M., Klaver J. K., Gandhi S. K. et al. Genetic variation in cholinergic muscarinic-2 receptor gene modulates M2 receptor binding in vivo and accounts for reduced binding in bipolar disorder // Mol. Psychiatry. — 2011. — Vol. 16. — P. 407–418.
45. Castren E., Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity // Dev. Neurobiol. — 2010. — Vol. 70. — P. 289–297.
46. Comings D. E., Wu S., Rostamkhani M., McGue M. et al. Association of the muscarinic cholinergic 2 receptor (CHRM2) gene with major depression in women // Amer. J. Med. Genet. — 2002. — Vol. 114. — P. 527–529.
47. Daniel J. M., Dohanich G. P. Acetylcholine mediates the estrogen-induced increase in NMDA receptor binding in CA1 of the hippocampus and the associated improvement in working memory // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21. — P. 6949–6956.
48. David H. N. // Curr. Neuropharmacol. — 2009. — Vol. 7, N 2. — P. 132–141.
49. Drevets W. C., Zarate C. A., Furey M. L. Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: A review // Biol. Psychiatry. Bethesda: NIMH, 2012. — Vol. 28.
50. Fibiger H. C. Neurobiology of depression: focus on dopamine // Depression and Mania: From Neurobiology to Treatment/Eds. G. Gessa, W. Fratta, L. Pani, G. Serra. — N. Y.: Raven Press, 1995. — P. 1–17.
51. Fitzgerald P. J. Black bile: Are elevated monoamines an etiological factor in some cases of major depression? // Medical Hypotheses. — 2013. — Vol. 3. — P. 23.
52. Hajhashemi V., Sadeghi H., Miniayan M. et al. // Clinics. — 2010. — Vol. 65, N 11. — P. 1183–1187.
53. Hashioka S., McGeer P., Monji A., et al. // Exp. Neurol. — 2007. — Vol. 206, N 1. — P. 33–42.
54. Janowsky D. S., El-Youself M. K., Davis J. M., Sekerke H. J. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression // Lancet. — 1972. — Vol. 2. — P. 2–635.
55. Kozisek M. E., Middleman D., Bylund D. B. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies // Pharm. Ther. — 2007. — Vol. 117. — P. 51.
56. Krishnan V., Nestler E. J. The molecular neurobiology of depression // Nature. — 2008. — Vol. 455. — P. 894–902.
57. Lacasse J. R., Leo J. Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature // Florida State University College of Social Work, Tallahassee, Florida, USA PLoS Med., 2005. — Vol. 2, N 12.
58. Lapin I. P., Oxenkrug G. F. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect // Lancet. — 1969. — Vol. 1. — P. 7586. — P. 132–136.
59. Lesser D. B., Rogers T. D., Blaha C. D. // CNS Neurosci. Ther. — 2010. — Vol. 16, N 3. — P. 137–162.
60. Mathew S. J., Manji H. K., Charney D. S. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders // Neuropsychopharmacology. — 2008. — Vol. 33. — P. 2080–2092.
61. O'Brien M., Scott V. L., Dinan T. G. // Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. — 2004. — Vol. 19, N 6. — P. 397–403.
62. Overstreet D. H., Russell R. W., Hay D. A., Crocker A. D. Selective breeding for increased cholinergic function: Biometrical genetic analysis of muscarinic responses. Neuropsychopharmacology. — 1992. — Vol. 7. — P. 197–204.
63. Randrap A., Braestrup C. Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: relevance to the dopamine hypothesis of depression // Psychopharmacology (Berl). — 1977. — Vol. 53, N 3. — P. 309–314.
64. Rossetti Z. L., Portas C., Pani L., Carboni S., Gessa G. L. Stress increases noradrenaline release in rat frontal cortex: prevention by diazepam // Eur. J. Pharmacol. — 1990. — Vol. 176. — P. 229–231.
65. Sawynok J., Esser M. G., Reid A. R. // Pain (Netherlands) — 1999. — Vol. 82, N 2. — P. 149–158.
66. Van Praag H. M. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression // Psychopharmacol. Bull. — 1984. — Vol. 20, N 3. — P. 599–602.
67. Van Praag H. M., Korf J. Serotonin metabolism in depression: clinical application of the probenecid test // Int. Pharmacopsychiatry. — 1974. — Vol. 9, N 1. — P. 35–51.
68. Wang J. C., Hinrichs A. L., Stock H., Budde J., Allen R. et al. Evidence of common and specific genetic effects: Association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome // Hum. Mol. Genet. — 2004. — Vol. 13. — P. 1903–1911.
69. Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. I. Empirical studies // Brain Res. — 1983. — Vol. 287, N 3. — P. 211–224.
70. Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. II. Theoretical approaches // Brain Res. — 1983. — Vol. 287, N 3. — P. 225–236.
71. Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. III. The effects of antidepressant treatments // Brain Res. — 1983. — Vol. 287, N 3. — P. 237–246.
72. Wong D. F., Pearlson G. D., Tune L. E. et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of

- aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1997. — Vol. 17, N 3. — P. 331–342.
73. *Woods J. H., Katz J. L., Winger G.* Benzodiazepines: Use, abuse, and consequences. *Pharm. Rev.* — 1992. — Vol. 44. — P. 155–186.

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF DEPRESSIVE DISORDERS AND THEIR PHARMACOTHERAPY

Yakovleva E. E., Khnychenko L. K., Losev N. A.

◆ **Summary:** The neurobiological mechanisms of depressive disorders, concerning the role of biochemical changes in cholinergic, serotonergic, dopaminergic, and other neurohumoral systems in the development of depression are reviewed. The modern approaches to pharmacotherapy of depressive disorders, with special accent on cholinergic drugs usage for treatment of depression are discussed in details.

◆ **Key words:** emotions; depression; biochemical changes; monoamines; antidepressant effects; cholinergic agents.

◆ Информация об авторах

Яковлева Екатерина Евгеньевна — аспирант отдела нейрофармакологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: sampuria@yandex.ru.

Yakovleva Yekaterina Yevgenyevna — postgraduate student, neuropharmacology department. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: sampuria@yandex.ru.

Хныченко Людмила Константиновна — д. б. н., ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Khnychenko Lyudmila Konstantinovna — PhD, Senior Research Fellow, neuropharmacology department. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Лосев Николай Андреевич — д. м. н., профессор, рук. лаборатории химии и фармакологии лекарственных веществ отдела нейрофармакологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: Losev2010na@mail.ru.

Losev Nikolay Andreyevich — MD, Professor, Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of drugs, neuropharmacology department. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: Losev2010na@mail.ru.