

© Коллектив авторов, 2017
УДК 612.822.1:616-006.6

Бочаров Е.В.¹, Кучеряну В.Г.², Бочарова О.А.¹

Функциональные грани дофаминергической системы и рак (часть 1)

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия, Каширское шоссе, д. 24

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Обзор посвящен многогранности дофаминергической системы. Дофамин синтезируется в центральной нервной системе и желудочно-кишечном тракте. В первой части обзора представлены современные данные литературы о роли дофамина в процессе старения. Обсуждаются также механизмы, лежащие в основе депрессивного расстройства с точки зрения участия дофаминергической системы в плане объединения некоторых концепций: моноаминергической, воспалительной, эпигенетической, нейротрофинной и анти-апоптотической.

Ключевые слова: дофаминергическая система; дофаминовые рецепторы; старение; депрессивное расстройство; болезнь Паркинсона.

Для цитирования: Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г., Бочарова О.А. Функциональные грани дофаминергической системы и рак (часть 1). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(3): 116—126.

DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.116-126

Для корреспонденции: Бочаров Евгений Валерьянович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунофармакологии, e-mail: imufarm@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.01.2017

Bocharov E.V.¹, Kucheryanu V.G.², Bocharova O.A.¹

Functional facets of dopaminergic system and cancer.

Part 1

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

² The Institute of general pathology and pathophysiology. 8, Baltiyskaya st., Moscow, 125315, Russia

The review is devoted to multifunctional properties of dopaminergic system. Dopamine is synthesized in the central nervous system and gastrointestinal tract. The first part of the review presents the current literature data on the role of dopamine in the aging process. We also discuss the mechanisms underlying depressive disorder in terms of participation of the dopaminergic system to bring together some concepts: monoaminergic, inflammatory, epigenetic, neurotrophins and anti-apoptotic.

Keywords: dopaminergic system; dopamine receptors; aging; stress; depression; Parkinson's disease.

For correspondence: Bocharov E.V., Senior Researcher Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia, E-mail: imufarm@rambler.ru

For citation: Bocharov E.V., Kucheryanu V.G., Bocharova O.A. Functional facets of dopaminergic system and cancer. Part 1. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(3): 116—126. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.116-126

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Bocharov E.V., <http://orcid.org/0000-0003-2342-9881>

Kucheryanu V.G., <http://orcid.org/0000-0002-5071-3581>

Bocharova O.A., <http://orcid.org/0000-0002-6365-2888>

Received 10.01.2017

Список сокращений

БП — болезнь Паркинсона
 ГVK — гомованилиновая кислота
 ГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
 ГНТФ — глиальный нейротрофический фактор
 ДА — дофамин, 2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламин
 ДАТ — дофаминовый транспортёр
 ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота
 ДР — депрессивное расстройство
 МАО — моноаминоксидаза
 МНТФ — мозговой нейротрофический фактор
 НА — норадреналин
 ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 ТГ — тирозингидроксилаза
 ФРН — фактор роста нервов
 D — дофаминовый рецептор
 FOXO3A — фактор транскрипции, усиливающий экспрессию белков Bcl-2
 GR — глюкокортикоидные рецепторы
 5-НТ — серотонин
 5-HT₁ — рецепторы серотонина
 L-ДОФА — L-дигидроксифенилаланин
 SN — substantia nigra, черная субстанция
 VEGF — фактор роста эндотелия сосудов
 ФРФ — фактор роста фибробластов

В современном мире мы постоянно подвержены стрессу. В то время как острый стресс может иметь положительное воздействие на организм, постоянное стрессирование как правило наносит вред здоровью, приводя к серьезным заболеваниям, в том числе к раку, который считают болезнью старения. К тому же, учитывая «адгезионную» концепцию возникновения новообразований, онкологическое заболевание можно расценивать как стремительное старение клеток органа [1]. В связи с этим использование препаратов-геропротекторов и антидепрессантов может быть актуально при онкологических заболеваниях. Поскольку данные литературы говорят в пользу того, что недостаток дофамина не только играет существенную роль при старении и стрессе, но также усиливает развитие опухолей [2], нами выдвигается гипотеза о роли центральных нейрональных процессов с участием дофаминергической системы в стрессорных пусковых механизмах развития злокачественных новообразований.

Роль дофамина в процессе старения

В течение 50 лет, с момента открытия, дофаминергические нейроны являются одними из наиболее широко изучаемых структур головного мозга. Несмотря на то, что некоторые нейроны могут жить более 100 лет, а процесс нейрогенеза способен заменять погибшие нейроны, в течение жизни все же происходит функциональное угасание дофаминергической системы. Дофаминергические нейроны полагают основными факторами старения, а функциональное подавление дофаминергической системы может быть одним из основных механизмов этого процесса [3—6].

Старение отражает снижение когнитивных и двигательных функций, связанных с многими подтипами нейронов. Участки мозга, вовлеченные в регуляцию двигательных функций, очень чувствительны к окислительному стрессу, который усугубляется с возрастом [7, 8]. Снижение двигательной функции (брадикинезия) является серьезным признаком старения, которое отражает качественные и количественные изменения функции дофамина (ДА) в substantia nigra (SN) и стриатуме [9]. Нигростриатная система наиболее восприимчива к потере функции дофаминергических нейронов при старении [10]. В молодом возрасте у людей обнаруживают чрезвычайно большое число ДА-ергических нейронов в SN. Установлено, что в SN мозга новорожденных насчитывается около 400 000 таких нервных клеток. К 60 годам их число уменьшается до 250 000. Пожилой возраст является основным фактором риска развития, например, болезни Паркинсона (БП), которая характеризуется десятикратно ускоренной потерей nigralных дофаминергических нейронов [11, 12], в результате чего их число колеблется между 60 000 и 120 000 [13].

Мезолимбическая система, которая менее чувствительна к нарушениям, отвечает за снижение когнитивных, мотивационных и эмоциональных функций. В процессе повреждения и потери дофаминергических нейронов при старении участвуют следующие механизмы, усиливающие развитие окислительного стресса: образование свободных радикалов с помощью моноаминоксидаз (МАО), что приводит к образованию токсичных продуктов дофаминового метаболизма; низкий уровень антиоксидантной защиты в мозге (особенно каталазы); низкая экспрессия нейротрофических факторов в области высокой уязвимости ДА-ергических нейронов (например, SN); высокий уровень ионов железа, связанный с возможным нарушением регуляции гема; обилие окисляемых ненасыщенных жирных кислот [14, 15]. Кроме того, фермент тирозингидроксилаза (ТГ), участвующий в образовании ДА, может быть ингибирован окислением [16]. С увеличением возраста в дофаминергических нейронах SN также обнаружен высокий уровень мутаций в митохондриальной ДНК [17].

Потерю дофаминергических нейронов в качестве ключевого фактора связывают с угасанием когнитивных и моторных функций. Снижение уровня ДА нейронов с возрастом выявлено в различных исследованиях в нигростриатных и участках гиппокампа [18]. В SN крыс в возрасте 24 мес обнаружено снижение активности фермента тирозингидроксилазы на 55%, обусловленное увеличением белковых карбониллов на 59% [19]. По некоторым данным, уровни метаболитов ДА — гомованилиновой (ГВК) и диоксифенилуксусной (ДОФУК) кислот — также снижаются с увеличением возраста в нигростриатных, мезокортикальных и гиппокампальных областях мозга крыс [20].

У старых крыс снижение активности фермента дофадекарбоксилазы в нигростриатной и мезолимбической областях приводило к падению уровня ДА на 37%. В мезолимбической системе дегенерация аксонов была связана с агрегацией фосфорилированного ТГ и альфа-синуклеина. Дегенерация аксонов способствовала потере ТГ, L-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА) и уровня ДА (на 51%) в вентральном стриатуме. В норме старение оказывает влияние на ДА-ергические нейроны мезолимбической системы более интенсивно, чем на аналогичные нейроны нигростриатной системы, в отличие от болезни Паркинсона, где наблюдается обратная тенденция [21].

Синтез ДА также снижается с возрастом. Вместе с тем, падает активность ТГ, которая может быть и полностью потеряна. В результате, в нейронах накапливается нейромеланин в качестве конечного продукта деградации ДА. При этом работоспособность дофаминового транспортера (ДАТ) с возрастом снижается более интенсивно, чем активность ТГ.

Первые морфологические признаки старения мозга наблюдают в белом веществе уже к 20—40 годам, а к 40—50 годам и в сером веществе. [22]. С увеличением возраста людей от 50 до 90 лет вес мозга снижается на 2—3% за десятилетие. При оценке уровня пигментированных (нейромеланином) нейронов с возрастом установлено, что их потеря составляет примерно 10% за десятилетие, что приводит к максимальному снижению, примерно, на 80% в пожилом возрасте. Кроме того, наблюдается также потеря маркеров ДА (в том числе ТГ, ДАТ и дофаминовых рецепторов), которая составляет 6—10% за десятилетие с кульминацией потери 40—50% в возрасте 88 лет [7, 23].

С помощью метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) обнаружено возрастное снижение активности дофаминовых рецепторов D1, D2, а также ДАТ [24, 25]. Анализ ДАТ методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

(ОФЭКТ) позволил обнаружить возрастные потери от 8% за десятилетие в период от 18 до 83 лет с максимальным снижением на 51%. Последующее исследование методом ОФЭКТ выявило снижение ДАТ на 6,6% за десятилетие в возрасте от 18 до 88 лет. Это приводит к потере ДАТ на 48% в хвостатом ядре и на 45% в скорлупе [26].

Применение физических упражнений, диетического ограничения, эстрогенов и пролактина приводит к увеличению активности дофаминовых рецепторов. В целом, данные свидетельствуют о том, что меры, усиливающие передачу ДА, предотвращают возрастное снижение двигательных и познавательных функций мозга [7].

Уменьшение содержания дофамина, который является 2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламин, и его предшественника тирозина обуславливает дегенеративные процессы аксонов. Дегенерацию аксонов вместе с тем связывают с агрегацией фосфорилированной тирозингидроксилазы и альфа-синуклеина [21].

Выявлено также, что потеря ДА-ергических нейронов опосредована воспалительными процессами в микроглии. Последняя может быть активирована нейротоксинами, патогенами, фрагментами белков и клетками с экспрессией маркеров апоптоза. Активированная микроглия элиминирует нейроны, в том числе, с помощью продукции свободных радикалов и цитокинов [27, 28]. У пожилых людей (около 80 лет) выявлена значимая реактивность микроглии в SN головного мозга, что способствует гибели ДА нейронов [24].

Изучение распределения дофаминовых рецепторов в различных структурах мозга с помощью ПЭТ показало, что в SN и гипоталамусе присутствуют дофаминовые рецепторы D3, в бледном шаре вентальной части стриатума присутствуют смешанные подтипы дофаминовых рецепторов D2/D3, а в хвостатых ядрах и скорлупе — однородные дофаминовые рецепторы D2. При этом выявлено, что экспрессия подтипа дофаминовых рецепторов D2 и смешанных подтипов D2/D3 в стриатуме снижается с возрастом, тогда как возрастных изменений экспрессии D3 рецепторов не наблюдали [29].

Показано, что у людей от 44 до 88 лет происходит потеря тирозингидроксилаза-позитивных нейронов в SN. Однако выявлено существенно меньшее снижение уровня дофаминергических нейронов у долгожителей, переживших возраст 100 лет [30].

Таким образом, вышеизложенное подтверждает мнение многих исследователей, что дофаминергические нейроны участвуют в «интриге», ограничивающей жизнь. В связи с этим дофаминовые нейроны полагают главными биомаркерами старения [31].

Дофамин как эндогенный антидепрессант

Интерес к функционированию дофаминергической системы в последнее время связан также с её вероятным участием в патогенезе депрессивных расстройств, которыми страдает 350 млн. человек во всем мире, или около 20 % населения земного шара. Дофамин при этом характеризуется как эндогенный антидепрессант. Потеря дофаминергических нейронов SN головного мозга была выявлена у пациентов при некоторых видах депрессии. Кроме того, получено подтверждение клинической эффективности терапии с использованием агонистов ДА при депрессии. Возвращение депрессивные расстройства также можно объяснить с позиций гибели дофаминергических нейронов [32].

Потерю дофаминергических нейронов классически связывают с расстройствами при психозах и токсикомании, полагая роль дофамина в качестве антидепрессанта при депрессивном расстройстве (ДР). Молекулярные механизмы, лежащие в основе ДР, можно рассматривать с точки зрения перспективы участия дофаминергической системы в плане объединения некоторых концепций ДР: моноаминергической, воспалительной, эпигенетической, нейротрофинной и анти-апоптической. Обоснование этих гипотез лежит в плоскости функций дофаминергической системы [31].

Моноаминергическая гипотеза полагает, что депрессия вызывается снижением моноаминергической функции головного мозга. Основными моноаминами мозга являются серотонин (5-НТ), дофамин (ДА) и норадреналин (НА). Комплексное взаимодействие между 5-НТ, ДА и НА существует таким образом, что, в основном, взаимодействие 5-НТ и НА способствует выделению ДА. В частности, учитывая исследования на животных, было выдвинуто предположение, что антидепрессанты изменяют активацию ДА-ергической системы [33]. Принимая во внимание, что активация ДА-ергической системы связана с мотивацией и жизнелюбием [34], а также, что эти состояния утрачены при ДР, этот эффект может представлять лечебный потенциал антидепрессантных средств.

Вместе с тем, функции ДА-ергической НА-ергической систем взаимодополняемы [35]. Транспортёр норадреналина, который является мишенью для некоторых антидепрессантов, способен переносить также дофамин. С другой стороны, серотонинергическая и дофаминергическая системы в высокой степени взаимозаменяемы. Рецепторы 5-НТ экспрессируются ДА-ергическими нейронами в среднем мозге, а окончания 5-НТ-нейронов способны выделять ДА при активности интернейронов [32]. Различные изофор-

мы 5-НТ рецепторов образуют систему 5-НТ, которая необходима для регуляции выделения ДА. В частности, блокировка 5-НТ_{1A} (метаболит серотонина) приводит к повышению уровня ДА в глубоких структурах головного мозга и к подавлению активности ДА-ергической системы в префронтальной коре. Эти эффекты могут поддерживать гипотезу о том, что десенсибилизация 5-НТ_{1A} может привести к активации в глубоких частях мозга ДА-ергической системы, которая связана с хорошим настроением, чего не хватает пациентам с ДР.

Учитывая тесную взаимосвязь моноаминергических систем, актуальным является создание антидепрессантов, нацеленных на ДА-ергическую систему опосредованно через НА и 5-НТ. При наркозависимости есть свидетельства того, что антидепрессанты, включающие ДА, действуют эффективнее по сравнению с другими [36]. Например, ДА-антидепрессант номифензин действует через модуляцию взаимодействий 5-НТ, НА и ДА [37], что считается ключевым моментом для эффекта антидепрессантов. В результате последних исследований были предложены нейрорептиды второго поколения, препараты-модуляторы ДА и 5-НТ в качестве потенциальных антидепрессантов быстрого действия [38].

Таким образом, можно полагать, что события, управляемые дофамином, лежат в основе эффекта антидепрессантов.

Нейротрофинная гипотеза. Рост нейронов регулируется сложной и плохо расшифрованной сетью событий, в которой нейротрофины играют соответствующую роль. Нейротрофины являются широко распространенной группой молекул в центральной и периферической нервной системе, включая: фактор роста нервов (ФРН); мозговой нейротрофический фактор (МНТФ); нейротрофин 3, 4, 5 и 6; глиальный нейротрофический фактор (ГНТФ); фактор роста фибробластов (ФРФ), нейрокин, или нейропоэтин; [39].

МНТФ действует на определенные нейроны центральной и периферической нервной системы, способствуя выживанию нейронов, повышает численность, а также дифференцировку новых нейронов и синапсов. В головном мозге МНТФ особенно активен в гиппокампе, коре и переднем мозге. Эти области отвечают за обучение и память [40]. МНТФ важен также для долговременной памяти. Мыши с врожденным отсутствием способности синтеза МНТФ имеют явные нарушения чувствительной сферы и погибают вскоре после рождения. Можно полагать, что МНТФ играет важную роль в нормальном развитии нервной системы [41].

Активность нейротрофинов связана с различными психическими и нервными заболеваниями. Учитывая способность нейротрофинов стимулировать образование новых нейрональных структур в ответ на внешние и внутренние раздражители, была предложена нейротрофинная гипотеза ДР [42]. Согласно этой гипотезе, экспрессия МНТФ как одного из самых распространенных нейротрофинов в центральной нервной системе подавлена во время депрессивных состояний, и лечение антидепрессантами может быть направлено на восстановление этого баланса [43]. Сочетанное применение диетических добавок и физических упражнений способствует повышению уровня МНТФ и mPNC в гиппокампе, а также содержания фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови хронически стрессированных животных [44].

С точки зрения связи с ДА-ергической системой, существенным является то, что эффекты, оказываемые МНТФ на настроение, зависят от того, на какую область мозга он действует. Действительно, МНТФ, влияя на области, содержащие ДА-ергические нейроны, приводит к подавленному настроению. Имеются в виду вентральная область покрышки и область прилежащего ядра (*nucleus accumbens*) стриатума, являющегося частью мезолимбической системы, участвующей в формировании удовольствия, смеха, зависимости, агрессии, страха и др. Прилежащее ядро получает информацию от ДА-ергических нейронов вентральной зоны и глутаматсодержащих нейронов префронтальной коры, миндалевидного тела и гиппокампа. Здесь происходит анализ сенсорной и эмоциональной информации и формирование поведенческого ответа на мотивирующие раздражители.

Установлено, что у старых крыс в медиальной префронтальной коре, участвующей в механизмах памяти, снижается экспрессия нейропептида Y. При этом введение фактора роста нервов предотвращает это нарушение. Последнее свидетельствует о том, что нейротрофические факторы способствуют сохранению когнитивных функций с увеличением возраста [45].

При экспериментальном хроническом стрессировании животных (модель ДР) выявлен более высокий уровень МНТФ в прилежащем ядре по сравнению с контрольными животными. Можно предположить, что «хорошее настроение» требует соответствующего уровня ДА. Очевидно, недостаток содержания ДА, как показано выше, сочетается с развитием ДР. Вместе с тем, повышенная экспрессия МНТФ в областях, содержащих дофаминергические нейроны, может привести к их гиперстимуляции, что также негативно отражается на настроении. Вызывает интерес мнение, что этот молекулярный механизм может обеспечивать ЦНС способностью развивать гибкое

поведение в ответ на изменения окружающей обстановки [46]. Так, у мышей при нокаутированном транспортере ДА выявлена неспособность приспосабливаться к окружающей обстановке (поведенческая негибкость), однако этот дефект уменьшился после введения галоперидола (блокатора дофаминовых D2 рецепторов [47].

При экспериментальном паркинсонизме интраназальное введение ФРФ, основного или кислого, ослабляло развитие паркинсонической симптоматики и препятствовало резкому снижению уровня дофамина в стриатуме мышей среднего, но не пожилого возраста [48, 49].

Лечение антидепрессантами усиливает передачу 5-НТ, что может восстановить модуляции ДА-ергической системы, при этом устанавливая баланс ДА для надлежащей секреции нейротрофинов, которая необходима для организации новых нейрональных структур в ответ на внутренние и внешние стимулы. Эти молекулярные механизмы могут лежать в основе эффективности антидепрессантов.

Теория воспаления. Несмотря на то, что более 70 лет уже известно о том, что медиаторы иммунной системы играют роль в патофизиологии психических заболеваний, молекулярные нарушения при этом мало понятны [50]. Одной из наиболее часто цитируемых теорий является так называемая «слабость поведения», что может представлять собой иммунологическую модель ДР. Кто когда-либо болел гриппом, знает, что при этом заболевании наступает слабость. Больной отказывается от еды и питья, а также теряет интерес к физической и социальной среде, что, в общем, напоминает симптомы ДС [51]. При использовании потенциальных активаторов, провоспалительных цитокинов, было обнаружено, что они вызывают небольшую лихорадку, анорексию, беспокойство, подавленное настроение и когнитивные нарушения у добровольцев [59]. Более того, уровни беспокойства, депрессии и когнитивные нарушения связаны с содержанием циркулирующих цитокинов [52]. Введение, например, интерферона-альфа (ИФН-альфа) (в терапии гепатита С или злокачественной меланомы) может вызывать симптомы депрессии, включая суицидальные мысли [53, 54]. Вместе с тем, было выявлено, что пациенты, у которых развиваются более тяжелые депрессивные симптомы под действием ИФН-альфа, имели повышенный метаболизм триптофана [55], что предполагает модуляцию этого процесса через медиаторы воспаления.

Smith R.S. [56] один из первых предположил роль цитокинов в виде «макрофагальной теории депрессии», что в дальнейшем поддерживалось несколькими авторами. Полагали, что депрессия связана с острой

фазой воспаления, поскольку повышенные концентрации воспалительных биомаркеров в крови были обнаружены у пациентов с тяжелой депрессией. Согласно этой теории, провоспалительные цитокины также вызывают различные клинические признаки депрессии, в том числе гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), нарушенный метаболизм 5-НТ и нейровегетативные симптомы [57]. Однако эта теория имеет некоторые ограничения [51]: а) биомаркеры воспаления у депрессивных больных повышены не всегда; б) не всегда стимуляция иммунной системы вызывает похожее на депрессию расстройство; в) авторы не нашли общего патофизиологического механизма между центральными эффектами цитокинов и нейробиологическими основами депрессии; г) наконец, уменьшение воспалительной реакции не снижает депрессивные симптомы. Тем не менее, требуется выяснить внутриклеточные молекулярные механизмы, которые объединили бы воспаление и депрессию. Эти исследования могут рассматриваться с точки зрения ГГНС гипотезы при ДР. В частности, выраженный стресс может способствовать гиперактивации ГГНС, что приводит к развитию депрессии [58].

С точки зрения участия дофамина, было бы интересно рассмотреть депрессию при болезни Паркинсона. Действительно, можно найти связь между воспалением и функцией дофамина при этой патологии ЦНС. Некоторые авторы предположили патогенетическую роль воспаления в гибели дофаминергических нейронов при БП [59]. Как было показано на моделях БП, активированная провоспалительными цитокинами (интерлейкином IL-1 и фактором некроза опухоли TNF-альфа) микроглия атакует ДА-ергические нейроны [60]. Учитывая, что от 10 до 37% пациентов с БП обнаруживают депрессию [61], можно предположить взаимодействие между патофизиологическими механизмами этих двух заболеваний. Вероятно, депрессия у пациентов с БП развивается в результате течения самого заболевания. Тем не менее, пациенты с БП имеют больше депрессивных симптомов, чем пациенты с другими хроническими заболеваниями [62]. Вместе с тем, непонятна корреляция между уровнем недееспособности у пациентов с БП и тяжестью симптомов депрессии [63]. Наряду с этим, была выдвинута гипотеза, что это происходит благодаря нейродегенерации моноаминовых и индоламинных афферентных путей из ствола мозга, а также благодаря вовлечению субкортикальных ядер [64]. Обобщая эти данные, можно предположить, что схожесть между депрессией при БП и ДР может обуславливаться одинаковыми пусковыми механизмами. Действительно, опосредованная воспалением потеря ДА-ергических нейронов, похожая на таковую при БП, может

приводить к подавленному настроению, в том числе развитию агедонии, если это происходит в ключевой церебральной области, регулирующей настроение. Несмотря на то, что воспаление при БП, вероятно, является первым триггерным событием развития заболевания, оно не идентифицировано слишком глубоко. Таким образом, дальнейшие исследования необходимы для определения инициирующего события при БП и изучения его роли в патофизиологии ДР.

Эпигенетическая теория. Еще одна гипотеза развития ДР основывается на эпигенетике. Наблюдения о том, что ответ на антидепрессанты появляется не сразу, а через несколько недель, что они требуют длительного введения для достижения клинического эффекта, заставляют ученых исследовать долговременные эффекты антидепрессантов на молекулярном уровне. Была выдвинута гипотеза, что регуляция экспрессии генов может быть одним из молекулярных механизмов, который опосредует стабильную и нестабильную адаптацию мозга [65]. Вместе с тем, изменения уровня мРНК были зарегистрированы в определенных областях мозга, как на экспериментальных моделях психического заболевания животных, так и в мозге человека, что было связано с изменением поведения [66].

Известно, что хроматин существует в инактивированном, конденсированном состоянии (гетерохроматин), который препятствует транскрипции генов. Также хроматин существует в активированном состоянии (эухроматин), который способствует генной транскрипции. Активация хроматина связана с ацетилированием близлежащих гистонов, хотя до сих пор не ясно, влияет ли это событие, прямо или косвенно, на активацию хроматина. С другой стороны, подавление этого состояния может быть связано с метилированием гистонов или другой их модификацией, что до сих пор окончательно не понятно. Вместе с тем, могут иметь место несколько более сложных промежуточных молекулярных этапов между двумя состояниями хроматина, моделирующих экспрессию гена во времени и пространстве [66].

Больше доказательств существует в пользу того, что ремоделирование хроматина играет определенную роль в регулировании зрелых, полностью дифференцированных нейронов. Синаптическая передача (трансмиссия) вызывает активацию нескольких внутриклеточных путей, вызывающих, наряду с другими эффектами, активацию или ингибирование факторов транскрипции. Такие механизмы регулируют экспрессию специфических наборов нейрональных генов, имеющих отношение к нейрональной активности, выживанию, морфологии и, в конечном итоге, комплексному регулированию сложного поведения. Исследо-

вания на животных представили некоторые доказательства, поддерживающие эти гипотезы: Weaver I.C. и др. показали, что материнская забота самок крыс, характеризующаяся усилением «вылизывания» и повышением «ухаживания» детенышей, приводит к подавлению глюкокортикоидных рецепторов (GR) промотора метилирования, что ведет к увеличению экспрессии GR [67]. Это событие способствует эффекту снижения тревожности у взрослых крыс и является обратимым при инфузии метионина [68].

Также было выявлено, что введение ингибитора гистонацетилазы вызывает антидепрессантный эффект в поведенческой модели депрессии на мышах с дальнейшим усилением эффекта при дополнительном введении флюоксетина с соответствующим увеличением экспрессии МНТФ [69]. Вместе с тем, Tsankova N.M. и др. [70] сообщили о похожих результатах у «подавленных» мышей, получавших имипрамин. Более того, один из наиболее часто используемых стабилизаторов настроения вальпроевая кислота является ингибитором гистонацетилазы. Этот механизм может служить посредником при стабилизации эффекта настроения [71], по крайней мере, частично, через усиление экспрессии МНТФ в головном мозге [69]. Исследования также продемонстрировали, что модификации гистонов приводят к долгосрочным эффектам регуляции генов, которые, вероятно, ответственны за антидепрессантный эффект [72].

Таким образом, как было показано в исследованиях на животных, несколько эпигенетических модификаций совместно участвуют в механизме развития депрессии и лечении антидепрессантами [66]. Тем не менее, до сих пор исследования в этой области сосредоточены, в основном, на генах МНТФ, причем только в гиппокампе. Поэтому дальнейшие исследования должны прояснить участие других генов в обеспечении долгосрочных эффектов воздействия антидепрессантов на транскрипцию генов в гиппокампе, а также в других областях мозга, которые были причастны к депрессии и её лечению [73].

Несмотря на то, что исследования в этой области все еще находятся в своей начальной стадии, работы на поведенческих экспериментальных моделях показали существенное эпигенетическое влияние на баланс ДА. Было, например, выявлено, что кормление беременных мышей низкобелковой диетой привело к изменению поведения рожденного потомства с гиперактивированной ДА-ергической системой [74]. Интересно отметить, что это событие было эпигенетически связано с недостатком контроля экспрессии специфического белка, названного циклин-зависимый ингибитор киназы 1С, чьи показатели метилирования оказались хуже по сравнению с нормальным белком. Этот ген проявляется при нормальных условиях и,

что более интересно, это «метаболическое извращение» можно лечить. В данном случае возникает вопрос о том, могут ли такие или подобные стрессорные факторы играть роль в развитии психических расстройств у человека. Если да, то такое молекулярное событие может быть существенным для диагностики предрасположенности к болезни и, таким образом, для стратегии профилактики. Это продвижение в лечении депрессивного расстройства и других психических нарушений было бы огромным достижением.

Анти-апоптотическая гипотеза. Не так давно была выдвинута гипотеза о вовлечении путей апоптоза в патофизиологические механизмы развития депрессии и ответа на антидепрессанты [75]. Апоптоз, запрограммированная гибель клеток, имеет существенное значение для гомеостаза тканей, оборота иммунных клеток и развития нейронов. В частности, апоптоз имеет значение для нормального развития мозга и периферической нервной системы [76]. Учитывая, что нейроны образуются в избытке и конкурируют при этом за контакты друг с другом, факторы выживания вырабатываются для них ограниченно. Гибель, как правило, зависит от функциональности клеток и уровня источников питания. Поэтому нейроны со сниженной электрической активностью и трофической поддержкой — первые кандидаты на гибель путем апоптоза. Биохимический путь, при участии которого развивается апоптоз, как правило, является одним из двух — внешним или внутренним; оба реагируют на разные стимулы, но, в конечном итоге, все завершается активацией протеаз и деградацией клеток [77].

Buss R.R. и др. [78] предположили, что апоптоз нейронов гиппокампа может иметь существенное значение в нейрогенезе, в процессе, который, как было ранее указано, участвует в патофизиологии ДР. Dwivedi Y. и др. [79] в исследовании *post-mortem* у пациентов с депрессией сообщили о снижении экспрессии и активности фермента ERK1/2, который, как известно, играет значительную роль в нейропластичности и выживаемости клеток в области мозга, участвующей в патофизиологии ДР [80]. Интересно, что подавление активности ERK1/2 непосредственно не приводит к апоптозу, но снижает статус фосфорилирования некоторых апоптотических медиаторов, например членов семейства ВНЗ, которые делают нейронную популяцию более восприимчивой к гибели клеток. Вместе с тем, генетические работы дополнили доказательства, поддерживающие роль апоптоза в генезе депрессии и реакциях на антидепрессанты. В частности, исследования показали связь между ДР и различными вариантами гена *Araf-1*, который кодирует белок, необходимый для обеспечения выживаемости нейронов [81].

Наряду с этим было выявлено, что антидепрессанты могут подавлять нейрональную гибель. Исследования на животных показали, что участие антидепрессантов в предотвращении гибели нервных клеток, вероятно, заключается в повышении высвобождения нейротрофинов и усилении экспрессии их рецепторов [82]. Lee В.Н. и др. [83] сообщили, что лечение флуоксетином снизило гибель нейронов в зубчатой извилине гиппокампа (смерть нейронов была индуцирована стрессом, вызванным разделением матерей и детенышей крыс). И, наконец, тианепин сократил после стресса количество апоптотических клеток в височной коре, гранулярном клеточном слое и зернистой зоне гиппокампа древесной землеройки [84].

Хотя апоптоз играет определенную роль в эффектах антидепрессантов, точный механизм, с помощью которого антидепрессанты подавляют гибель нейронов, до конца не ясен. Тем не менее, McKernan D.P. и др. [75] предложили несколько возможных механизмов. Во-первых, воздействие антидепрессантами может вызывать нарушения на митохондриальном уровне, предотвращая активацию каспаз, как выявлено в исследованиях *in vitro* [85]. Во-вторых, все больше данных свидетельствует о том, что антидепрессанты влияют на некоторые клеточные события, вызываемые хроническим стрессом. В частности, лечение антидепрессантами, вероятно, повышает трансдукцию субсемейства Bcl-2 белка, который обладает свойствами, способствующими выживанию, и предотвращает увеличение проницаемости митохондриальной мембраны, которое приводит к клеточной гибели в нескольких областях мозга, связанных с депрессией [86]. Тем не менее, конкретные клеточные механизмы, с помощью которых антидепрессанты усиливают экспрессию белков Bcl-2, являются до сих пор не известными. Однако, возможно, они активируют такой специфический фактор транскрипции, как FOXO3A. Кроме того, другие белки с антиапоптотическими свойствами (в основном VEGF, фактор роста эндотелия сосудов) подвергаются модуляциям при лечении антидепрессантами [75]. Эти данные представляют некоторые доказательства эффективности антидепрессантов в предотвращении гибели нейронов. Тем не менее, до сих пор неизвестно, важен ли этот механизм для эффекта антидепрессантов.

Вместе с тем, последние данные предполагают участие ДА в процессе апоптоза нейронов в ЦНС. В частности, связью между ДА и апоптозом представляется белок Раg-4, участвующий в про-апоптотических событиях и формирующий нейрональные структуры в ЦНС. Этот белок работает, образуя молекулярные комплексы ДА с дофаминовым рецептором D2, конкурируя с кальцием за связывание белка кальмодулина. Кроме того, у мышей с нарушенной

системой Раg-4/D2 появлялись депрессивные симптомы. К тому же, Раg-4 был подавлен у 64 % пациентов с депрессией, по сравнению с контролем (здоровые люди). Эти данные свидетельствуют о существенной роли Раg-4/D2 взаимодействия для функционирования ДА-ергической системы [87]. Таким образом, классический механизм гибели ДА-ергических нейронов по типу апоптоза, происходящий в том числе и при БП, может быть важным и для понимания основы ДР.

Наконец, еще одно взаимодействие между ДА и апоптозом можно рассматривать в связи с антипсихотическими препаратами. Выше приведена концепция о том, что соответствующая ДА трансмиссия может поддерживать гибкость ЦНС, необходимую для должного поведения при ответе на изменения окружающей среды [46]. Также предполагалось участие нейротрофинов в этой функции. Вместе с тем, другие данные также полагают существенную роль апоптоза. Действительно, было показано, что антипсихотические лекарственные средства (антагонисты дофаминовых рецепторов D2) могут модулировать апоптоз посредством Akt/гликогенсинтазы-киназы 3 (GSK3)-путей [88]. В частности, антипсихотические препараты могут модулировать фосфорилирование Akt и, следовательно, GSK3 (белок, участвующий в нескольких функциях, среди которых апоптоз и синаптическая пластичность). Принимая во внимание противоположные результаты, можно полагать, что и в этом случае ключевым моментом достижения модуляции являются сигналы ДА. В самом деле, ДА-трансмиссия может привести к нарушению стабильности механизма апоптоза.

Таким образом, следует считать, что комплексный характер самой депрессии отражает гетерогенность заболевания. В связи с этим, экспериментаторы и клиницисты должны рассматривать полисиндромную природу депрессии и использовать мультидисциплинарный подход для изучения нейробиологических основ многих видов депрессии [89]. В конечном итоге, следует учитывать вероятность того, что депрессия представляет собой результат множества независимых патофизиологических механизмов. Действительно, это заболевание может быть конечным результатом разных взаимодействий эндогенных и экзогенных факторов [90]. С этой точки зрения можно полагать, что изменения ДА-ергической системы может представлять собой конечный общий этап нескольких независимых патофизиологических механизмов.

В итоге следует отметить, что механизм действия антидепрессантов остается, в основном, неизвестным, так же как патофизиология депрессии и связанных с ней расстройств. Тем не менее, некоторый прогресс в этой области существует, поскольку наблюдается

явная эффективность некоторых антидепрессантов. Внимательный анализ множественных взаимодействий между системами может объединить, очевидно, разные теории. С этой целью мы сконцентрировались на ДА-ергической системе. Современные достижения обстоятельных знаний патофизиологии расстройств и молекулярных механизмов действия антидепрессантов (в свете взаимодействий между серотонин-, норадреналин- и ДА-ергическими системами) перспективны для более совершенного контроля заболевания, а в идеале — для его предотвращения.

References

1. Bocharova O.A. Adhesiveness concept in cancer growth. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2014; (2): 87-93.
2. Krizanova O., Babula P., Pacak K. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress*. 2016; 19(4): 419-28.
3. Gomozkov O.A. *Why the brain new nerve cells need? [Zachem mozgu nuzhny novye nervnye kletki]*. Moscow: Ikar; 2016. (in Russian)
4. Komissarova S.V., Dubrovin I.P., Paltsyn A.A. Regeneration of neurons. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2014; 58 (3): 76-87. (in Russian)
5. Magnini F., Sabbatini M., Capacchietti M., Amantini C., Bianchi E., Artico M., Tammara A., T-cell subpopulations express a different pattern of dopaminergic markers in intra- and extra-thymic compartments. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2013; 27 (2): 463-75.
6. Ho N.F., Hooker J.M., Sahay A. et al. In vivo imaging of adult human hippocampal neurogenesis: progress, pitfalls and promise. *Mol. Psychiatry*. 2013; 18(4): 404-16.
7. Reeves S., Bench C., Howard R. Ageing and the nigrostriatal dopaminergic system. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2002; 17: 359-70.
8. Evans M.D., Dizdaroglu M., Cooke M.S. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mut. Res*. 2004; 567: P. 1-61.
9. Paladini C.A., Roeper J. Generating bursts (and pauses) in the dopamine midbrain neurons. *Neuroscience*. 2014; 282: 109-21.
10. Rangel-Barajas C., Coronel I., Floran B. Dopamine receptors and neurodegeneration. *Aging dis*. 2015; 6 (5): 349-68.
11. Kryzhanovskiy G.N., Karaban I.N., Magaeva S.V., Kucheryanu V.G., Karaban N.V. *Parkinson's disease. [Bolezni' Parkinsona]*. Moscow: Meditsina; 2002. (in Russian)
12. Gibb W.R., Lees A.J. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1991; 54: 388-96.
13. Otellin V.A., Arushanyan E.B. *Nigro-striatonigral system [Nigro-striatonigral'naya sistema]*. Moscow: Nauka; 1989. (in Russian)
14. Cadet J.L., Brannock C. Free radicals and the pathobiology of dopamine systems. *Neurochem. Intern*. 1998; 32 (2): 117-31.
15. Halliwell B. Proteasomal dysfunction: a common feature of neurodegenerative diseases? Implications for the environmental origins of neurodegeneration. *Antioxid. Redox. Signal*. 2006; 8: 2007-19.
16. Borges C.R., Geddes T., Watson J.T. et al. Dopamine biosynthesis is regulated by S-glutathionylation: potential mechanism of tyrosine hydroxylase inhibition during oxidative stress. *J. Biol. Chem*. 2002; 277: 48295-302.
17. Parkinson G.M., Dayas C.V., Smith D.W. Increased mitochondrial DNA deletions in substantia nigra dopamine neurons of the aged rat. *Curr. Aging Sci*. 2014; 7 (3): 155-60.
18. Bjorklund A., Dunnet S.B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *TRENDS in Neuroscience*. 2007; 30 (5): 194-202.
19. De La Cruz C.P., Revilla E., Venero J.L. et al. Oxidative inactivation of tyrosine hydroxylase in substantia nigra of aged rat. *Free Radical. Biol. Med*. 1996; 20:53-61.
20. Goudsmit E., Feenstra M.G.P., Swaab D.F. Central monoamine metabolism in the male brown-Norway rat in relation to aging and testosterone. *Brain Res. Bull*. 1990; 25: 755-63.
21. Cruz-Muros I., Afonso-Oramas D., Abreu P. et al. Aging of the rat mesostriatal system: Differences between the nigrostriatal and mesolimbic compartments. *Exp. Neurol*. 2007; 204: 147-61.
22. Paltsyn A.A., Komissarova S.V. Age-related changes of the brain. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2015; 59 (4): 108-16. (in Russian)
23. Backman L., Nyberg L., Lindenberger U. et al. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: Current status and future prospects. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2006; 30: 791-807.
24. Volkow N.D., Gur R.C., Wang G.J. et al. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am. J. Psychiatry*. 1998; 155: 344-9.
25. van Dyck C.H., Seibyl J.P., Malison R.T. Age related decline in dopamine transporters: Analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2002; 10: 36-43.
26. Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Poleschuk V.V., Kucheryanu V.G., Gorojanskaya E.G., Sandalov Gorojanskaya E.G., Sandalov Yu., Ilienkov V.A., Bocharova O.A. Immune and antioxidant disorders in Parkinson's disease. *Patogenez*. 2012; 10(1): 34-38.
27. Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Bocharova O.A., Poleschuk V.V. Mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease. Microglial activation. *Patogenez*. 2012; 10(3): 30-4.
28. Nakajima S., Caravaggio F., Boileau I., Chung J., Plitman E., Gerretsen P., Wilson A.A., Houle S., Mamo D., Graff-Guerrero A. Lack of age-dependent decrease in dopamine D3 receptor availability: a [(11)C]-(+)-PHNO and [(11)C]-raclopride positron emission tomography study. *J. Cereb. Blood. Flow Metab*. 2015; 35 (110): 1812-18.
29. Kubis N., Faucheux B.A., Ransmayr G. et al. Preservation of midbrain catecholaminergic neurons in very old human subjects. *Brain*. 2000; 123(20): 366-73.
30. Rollo C.D. Dopamine and aging: intersecting facets. *Neurochem. Res*. 2009; 34(4): 601-29.
31. Porcelli S., Drago A., Fabbri C., Serretti A. Mechanisms of antidepressant action: an integrated dopaminergic perspective. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011; 35(7): 1532-43.
32. Friedman A., Deri I., Friedman Y., Dremencov E., Goutkin S., Kravchinsky et al. Decoding of dopaminergic mesolimbic activity and depressive behavior. *J. Mol. Neurosci*. 2007; 32; 72-9.

33. Wise R.A. Forebrain substrates of reward and motivation. *J. Comp. Neurol.* 2005; 493 (1): 115-21.
34. Carboni E., Silvagni A. Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: exception or rule? *Crit. Rev. Neurobiol.* 2004; 16 (1-2): 121-8.
35. Amore M., Jori M.C. Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50-100 mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 16: 317-24.
36. Katz N.S., Guiard B.P., Mansari M. El., Blier P. Effects of acute and sustained administration of the catecholamine reuptake inhibitor nomifensine on the firing activity of monoaminergic neurons. *J. Psychopharmacol.* 2010; 24: 1223-35.
37. Thase M.E. Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations. *Dev. psychopathol.* 2006; 18 (4): 1213-30.
38. Obara Y., Nakahata N. The signaling pathway of neurotrophic factor biosynthesis. *Drug News Perspect.* 2002; 15: 290-8.
39. Yamada K., Nabeshima T. Brain-Derived Neurotrophic Factor/TrkB signaling in memory processes. *Journal of Pharmacological Sciences.* 2003; 91 (4): 267-70.
40. Ernfors P., Kucera J., Lee K. F., Loring J., Jaenisch R. Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice. *Int. J. Dev. Biol.* 1995; 39: 799 – 807.
41. Lang U.E., Jockers-Scherubl M.C., Hellweg R. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations. *J. Neural Transm.* 2004; 111: 387-11.
42. Brunoni A.R., Lopes M., Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008; 11: 1169-80.
43. Hutton C.P., Džury N., Rosa E., Lemon J.A., Rollo C.D., Boreham D.R., Fahnestock M., deCatanzaro D., Wojtowicz J.M., Becker S. Synergistic effects of diet and exercise on hippocampal function in chronically stressed mice. *Neuroscience.* 2015; 308: 180-93.
44. Pereira P.A., Millner T., Vilela M., Sousa S., Cardoso A., Madeira M.D. Nerve growth factor-induced plasticity in medial prefrontal cortex interneurons of aged Wistar rats. *Exp. Gerontol.* 2016; 85: 59-70.
45. Collingridge G.L., Peineau S., Howland J.G., Wang Y.T. Long-term depression in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11: 459-73.
46. Morice E., Billard J.M., Denis C., Mathieu F., Bantancur C., Epelbaum J. et al. Parallel loss of hippocampal LTD and cognitive flexibility in a genetic model of hyperdopaminergia. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32: 2108-16.
47. Kryzhanovsky G.N., Kucheryanu V.G., Nikushkin E.V., Krupina N.A. Influence of basic fibroblast growth factor on the development of parkinsonian syndrome in mice. *Buletin of Experimental Biology and Medicine.* 1995; 120 (3): 900-2.
48. Kucheryanu V.G., Kryzhanovsky G.N., Kudrin V.S., Yurasov V.V., Nikushkin E.V., Zhigal'tsev I.V. Effect of acidic fibroblast growth factor on the development of experimental parkinsonism and striatal level of dopamine and its metabolites in mice of different ages. *Buletin of Experimental Biology and Medicine.* 1999; 127 (5): 454-6.
49. Licinio J., Wong M.L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol. Psychiatry.* 1999; 4: 317-27.
50. Dantzer R., Bluthé R., Gheusi G., Cremona S., Laye S., Parnet P., et al. Molecular basis of sickness behavior. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998; 856: 132-8.
51. Reichenberg A., Kraus T., Haack M., Schuld A., Pollmacher T., Yirmiya R. Endotoxin-induced changes in food consumption in healthy volunteers are associated with TNF-alpha and IL-6 secretion. *Psychoneuroendocrinology.* 2002; 27: 945-56.
52. Dieperink E., Ho S.B., Tetrack L., Thuras P., Dua K., Willenbring M.L. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2004; 26: 237-40.
53. Schaefer M., Horn M., Schmidt F., Schmid-Wendtner M.H., Volkenandt M., Ackenheil M., et al. Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon-alpha. *Brain Behav. Immun.* 2004; 18: 555-62.
54. Capuron L., Neirauter G., Musselman D.L., Lawson D.H., Nemeroff C.B., Fuchs D., et al. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. Relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol. Psychiatry.* 2003; 54: 906-14.
55. Smith R.S. The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses.* 1991; 35 (4): 298-306.
56. Maes M., Smith R., Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 1995; 20: 111-6.
57. Parker K.J., Schatzberg A.F., Lyons D.M. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm. Behav.* 2003; 43: 60-6.
58. Chung Y.C., Ko H.W., Bok E., Park E.S., Huh S.H., Nam J.H., et al. The role of neuroinflammation on the pathogenesis of Parkinson's disease. *BMB Rep.* 2010; 43: 225-32.
59. Koprach J.B., Reske-Nielsen C., Mithal P., Isacson O. Neuroinflammation mediated by IL-1beta increases susceptibility of dopamine neurons to degeneration in an animal model of Parkinson's disease. *J. Neuroinflammation.* 2008; 5: P. 8.
60. Allain H., Schuck S., Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ.* 2000; 320: 1287-88.
61. Ehmann T.S., Beninger R.J., Gawel M.J., Riopelle R.J. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1990; 3 (1): P. 3-9.
62. Tandberg E., Larsen J.P., Aarsland D., Laake K., Cummings J.L. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 1997; 54(5): 625-30.
63. Blandini F., Nappi G., Tassorelli C., Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 2000; 62: 63-88.
64. Hyman S.E., Nestler E.J. The molecular foundations of psychiatry. Washington D.C: *American Psychiatric Press.* 1993.
65. Tsankova N. M., Renthal W., Kumar A., Nestler E.J. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007; 8 (5): 355-67.
66. Weaver I.C., Cervoni N., Champagne F.A., D'Alessio A.C., Sharma S., Seckl J.R., Dymov S., Szyf M., Meaney M.J. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.* 2004; 7(8): 847-54.

67. Weaver I.C., Champagne F.A., Brown S.E., Dymov S., Sharma S., Meaney M.J., Szyf M. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J. Neurosci.* 2005; 25 (47): 11045-54.
68. Schroeder F.A., Lin C.L., Crusio W.E., Akbarian S. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol. Psychiatry.* 2007; 62: 55-64.
69. Tsankova N.M., Berton O., Renthal W., Kumar A., Neve R.L., Nestler E.J. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 519-25.
70. Yasuda S., Liang M.H., Marinova Z., Yahyavi A., Chuang D.M. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol. Psychiatry.* 2009; Vol. 14: 51-9.
71. Tsankova N.M., Kumar A., Nestler E.J. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J. Neurosci.* 2004; 24 (24): 5603-10.
72. Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J., Eisch A.J., Gold S.J., Monteggia L.M. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002; 34: 13-25.
73. Vucetic Z., Kimmel J., Totoki K., Hollenbeck E., Reyes T.M. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology.* 2010; 151 (10): 4756-64.
74. McKernan D.P., Dinan T.G., Cryan J.F. "Killing the Blues": a role for cellular suicide (apoptosis) in depression and the antidepressant response? *Prog. Neurobiol.* 2009; 88: 246-63.
75. Akhtar R.S., Ness J.M., Roth K.A. Bcl-2 family regulation of neuronal development and neurodegeneration. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004; 1644: 189-203.
76. Mattson M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2000; 1: 120-9.
77. Buss R.R., Sun W., Oppenheim R.W. Adaptive roles of programmed cell death during nervous system development. *Annu. Rev. Neurosci.* 2006; 29: 1-35.
78. Dwivedi Y., Rizavi H.S., Pandey G.N. Antidepressants reverse corticosterone-mediated decrease in brain-derived neurotrophic factor expression: differential regulation of specific exons by antidepressants and corticosterone. *Neuroscience.* 2006; 139: 1017-29.
79. Pittenger C., Duman R.S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008; Vol. 33: 88-109.
80. Harlan J., Chen Y., Gubbins E., Mueller R., Roch J.M., Walter K., et al. Variants in Apaf-1 segregating with major depression promote apoptosome function. *Mol. Psychiatry.* 2006; 11: 76-85.
81. Saarelainen T., Hendolin P., Lucas G., Koponen E., Sairanen M., MacDonald E. et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J. Neurosci.* 2003; 23 (1): 349-57.
82. Lee B.H., Kim Y.K. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor, not nerve growth factor-Beta, in schizophrenia patients with better response to risperidone treatment. *Neuropsychobiology.* 2009; 59: 51-8.
83. Lucassen P.J., Fuchs E., Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol. Psychiatry.* 2004; 55: 789-96.
84. Nahon E., Israelson A., Abu-Hamad S., Varda S.B. Fluoxetine (Prozac) interaction with the mitochondrial voltage-dependent anion channel and protection against apoptotic cell death. *FEBS Lett.* 2005; 579: 5105-10.
85. Kosten T.A., Galloway M.P., Duman R.S., Russell D.S., D'Sa C. Repeated unpredictable stress and antidepressants differentially regulate expression of the bcl-2 family of apoptotic genes in rat cortical, hippocampal, and limbic brain structures. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33: 1545-58.
86. Glantz L.A., Gilmore J.H., Overstreet D.H., Salimi K., Lieberman J.A., Jarskog L.F. Pro-apoptotic Par-4 and dopamine D2 receptor in temporal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Schizophr. Res.* 2010; 118: 292-9.
87. Freyberg Z., Ferrando S.J., Javitch J.A. Roles of the Akt/GSK-3 and Wnt signaling pathways in schizophrenia and antipsychotic drug action. *Am. J. Psychiatry.* 2010; 167: 388-96.
88. Krishnan V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008; 455: 894-902.
89. Tanti A., Belzung C. Open questions in current models of antidepressant action. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 159(6): 1187-200.
90. Mohammad-Zadeh L.F., Moses L., Gwaltney-Brant S.M. Serotonin: a review. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2008; 31(3): 187-99.

Сведения об авторах:

Кучеряну Валериян Григорьевич, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы, e-mail: vkucheryanu@mail.ru

Бочарова Ольга Алексеевна, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. иммунофармакологии, e-mail: imufarm@rambler.ru