
ДИСКУССИИ

УДК 612.821

ПАМЯТЬ И ДЕПРЕССИИ

© 2006 г. Г. А. Григорьян

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва,
e-mail: ggrigoryan@ihna.ru*

Поступила в редакцию 06.07.2005 г.

Принята в печать 27.02.2006 г.

В настоящей работе предлагается гипотеза, объясняющая возникновение и развитие депрессии в результате нарушения нормальной работы механизмов обучения и памяти. Для ее обоснования привлекается модель функциональной системы управления поведением с центральной ролью в ней аппарата памяти, на котором замыкаются все остальные звенья системы. Память организуется и работает благодаря сенсорному, мотивационному и эмоциональному входам. Показано, что расстройство каждого из этих входов вносит свои специфические особенности в происхождение и проявления депрессии, а также сопутствующие им морфологические, электрофизиологические, трофические, нейрохимические, молекулярно-генетические и другие изменения.

Ключевые слова: депрессия, стресс, память, обучение, подкрепление, эмоциональное состояние, гиппокамп, прилежащее ядро, фронтальная кора, дофамин, серотонин, норадреналин.

Memory and Depressions

G. A. Grigoryan

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow,
e-mail: ggrigoryan@ihna.ru*

A hypothesis of depression development is put forward. It is suggested that depression develops as a result of the disorders of the normal mechanisms of learning and memory. To assess the hypothesis, a functional system of behavioral control with the key role of memory apparatus and its links with other units of the system is proposed. According to the behavioral control system, memory is organized and works as the integration of activity of sensory, motivational and emotional inputs. It was shown that disorders of each of these inputs make specific contribution into the origin and manifestations of depression and corresponding morphological, electrophysiological, trophic, neurochemical, molecular-genetic and other changes.

Key words: depression, stress, memory, learning, reinforcement, emotions, hippocampus, n. accumbens, frontal cortex, dopamine, serotonin, noradrenaline.

Депрессии являются одним из самых распространенных психических заболеваний нашего времени с очень тяжелыми последствиями, которые в крайних случаях приводят к полной социальной изоляции больных и нередко заканчиваются суицидами. По данным Института психического здоровья США (<http://www.nimh.nih.gov/publicat/depresfact.cfm>), в разные периоды жизни депрессией страдают от 12 до 20% населения. Чаще всего она встречается у людей в возрасте от 18 до 45 лет, хотя может проявляться также у детей (2.5%), подростков (8.3%) и людей преклонного возраста (от 4 до 27 % в зависимости от тяжести заболевания); женщины страдают депрессией примерно в 2 раза чаще (12%), чем мужчины (7%).

В последние годы наметился существенный прогресс в лечении ряда психических заболеваний, и в том числе депрессивных состояний. Это стало

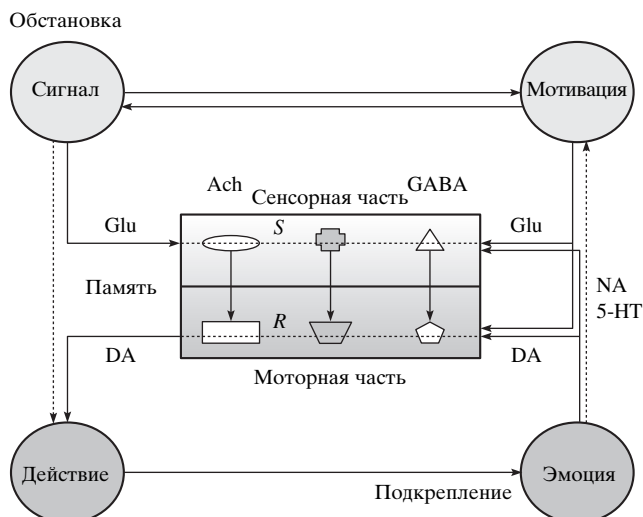
возможным благодаря поиску, разработке и внедрению новых лекарственных препаратов, совершенствованию методологии и применению комплексных методов лечения, чему в свою очередь способствовало развитие и углубление наших знаний о психофизиологических, нейрохимических, нейрогуморальных и других механизмах формирования депрессивных состояний. В настоящем сообщении мы попытаемся дать собственную оценку некоторым из этих механизмов с позиций сформулированной нами функциональной системы организации целостного поведения [4].

БОЛЬШАЯ ДЕПРЕССИЯ (MAJOR DEPRESSION) – ОПРЕДЕЛЕНИЕ И СИМПТОМЫ

В психиатрической практике различают разные типы депрессивных состояний – большую мо-

нополярную депрессию (major unipolar depression), биполярную депрессию как составную часть маниакально-депрессивного психоза и ряд признаков депрессии, встречаемых самостоятельно или сопровождающих различные психические заболевания. В настоящем сообщении речь пойдет в основном об общих механизмах развития депрессии независимо от вызвавших ее причин и форм проявления (эндогенные, реактивные и пр.). Необходимо отметить, что так называемые эндогенные депрессии в последние годы в связи с прогрессом молекулярно-генетических, нейрохимических и нейроонтогенетических исследований получили более конкретное обоснование как в плане факторов, влияющих на возникновение депрессии, так и в плане патогенетических механизмов, определяющих ход ее развития. Например, к возможным причинам эндогенной (major) депрессии сегодня относят некоторые особенности раннего постнатального (и даже пренатального) периода жизни, такие как лишение материнского ухода [77], изоляция или другие нестандартные условия существования (см. подробно в обзоре [72]). Эти особенности, совпадая по времени с формированием и созреванием основных структур и функций организма, приводят к аномальным типам развития, например, к недоразвитию гиппокампа или к ненормальной деятельности гипоталамо-гипофизарной системы (см. ниже), в результате чего в более позднем возрасте и как бы без видимых причин появляются признаки и симптомы депрессии. Кроме того, за последнее время выявлено немало молекулярно-генетических факторов, влияющих на формирование депрессии, в частности обеспечивающих транспортировку дофамина и серотонина [2, 46, 54 и др.].

Согласно Руководству по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV) психическое заболевание квалифицируется как большая депрессия, если у пациента присутствуют по меньшей мере пять из девяти перечисленных ниже симптомов, которые продолжаются не менее 2 недель (ежедневно и большую часть дня) и обычно не встречаются в его повседневной жизни. К этим симптомам относятся: 1) подавленное, угнетенное настроение, 2) потеря интереса, неудовлетворенность и неполучение удовольствия от любой деятельности, 3) чувство беспомощности, никчемности, самоуничтожения и вины, 4) избыточность пессимизма и ощущение безнадежности будущего, 5) ухудшение памяти, трудности в принятии решения и концентрации внимания, 6) снижение общей активности и хроническая усталость, 7) расстройства сна – проблемы с засыпанием и пробуждением, недосыпание или избыточность сна, 8) снижение аппетита и потеря веса, реже переедание с прибавлением веса, 9) часто возникающие мысли о смерти и самоубийстве, реальные попытки совершить его.



Функциональная система условного рефлекса. ACh – ацетилхолин, Glu – глутамат, DA – дофамин, NA – норадреналин, 5-НТ – серотонин, GABA – гамма-аминомасляная кислота. Объяснение в тексте.
Functional system of conditioned reflex. ACh – acetylcholine, Glu – glutamate, DA – dopamine, NA – noradrenaline, 5-HT – serotonin, GABA – gamma-aminobutyric acid. See Explanation in the text.

Таким образом, нетрудно видеть, что при выраженных проявлениях депрессии страдают практически все основные нейропсихические функции организма – эмоциональные, когнитивные, двигательные, психологические, социальные и т.д. Ниже мы рассмотрим, каким образом происходит нарушение этих функций и какие нейрохимические дисрегуляции сопутствуют тем или иным нарушениям. А пока перейдем к анализу организации этих функций в условиях нормальной работы мозга.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПОВЕДЕНИЕМ

Как мы уже сообщали [3], управление поведением осуществляется через самоорганизующиеся функциональные системы мозга, которые включают в себя механизмы всех основных узловых компонентов (категорий) целостного поведенческого акта. К ним относятся механизмы восприятия стимулов и событий внешнего мира, формирования внутренних мотивированных состояний и потребностей, организации движений и подкрепления (эмоций). Все они замыкаются на механизмы памяти, которые занимают центральное (связующее) место в целостной функциональной системе поведения (рисунок). В памяти откладываются следы стимулов, предметов и событий внешнего мира (стимульные или сенсорные энграммы), которые важны для организма, и следы соответствующих им значимых реакций (моторные энграммы).

Функциональная система состоит из двух основных подсистем – сенсорно-мотивационной и моторно-подкрепляющей [4]. Обе подсистемы связаны между собой через аппарат памяти посредством стимульно-моторных связей (энграмм), которые организованы по комплементарному принципу (“ключ – замок”). Процесс обучения характеризуется образованием новых стимульно-моторных и/или стимульно-стимульных связей под влиянием наличных раздражителей внешней среды и внутреннего мотивационного состояния (рисунк). Для образования новой стимульно-моторной связи необходимо, чтобы значимый для организма раздражитель (предмет, событие и т.д.), с одной стороны, активировал мотивационные структуры мозга, а с другой – оставил след в виде соответствующей этому раздражителю сенсорной энграммы в центральных структурах памяти. Кроме того, необходимо, чтобы мотивационное возбуждение, инициированное сигнальным раздражителем, пришло в эти самые центральные структуры, распознало в них энграмму заинтересованного раздражителя и активировало ее. Другими словами, для образования новой условной связи нужно, чтобы в аппарате памяти сформировалась конкретная энграмма конкретного сенсорного раздражителя и на этом уровне произошла встреча, сравнение и оценивание (подтверждение соответствия) двух разных возбуждений, приходящих от центральных представительств сигнального раздражителя и мотивационных структур мозга.

Актуализация “стимульно-моторных энграмм” может вызываться и тогда, когда в обстановке нет очевидного наличного сигнала, но есть очень сильное мотивационное возбуждение, вызванное какой-нибудь конкретной потребностью (например, голодом). В этом случае мотивационное возбуждение, с одной стороны, непрерывно сканирует и актуализирует большое число стимульно-моторных связей, хранящихся в аппарате памяти, а с другой – через обратную условную связь (backward connection) активизирует центральные структуры основного сигнального и связанных с ним раздражителей. В результате возникает ряд промежуточных поисковых действий (которым соответствует активация сопутствующих стимульно-моторных связей), продолжающихся до тех пор, пока в обстановке не появятся те самые значимые раздражители (условные и безусловные), на которые было направлено поведение.

Таким образом, в сенсорно-мотивационной подсистеме, образующей первое замкнутое нейрофункциональное кольцо, события развиваются по следующему сценарию: поступление текущей сенсорной информации; запуск при ее содействии мотивационных механизмов мозга; актуализация с помощью сигнала и мотивации сенсорных энграмм памяти; и наконец, сравнение и оценивание соответствия (или несоответствия) актуализиро-

ванных энграмм с реальными раздражителями внешней среды. Короче говоря, на уровне сенсорно-мотивационной подсистемы происходит сравнение и оценка реально поступающей извне информации с той, которая хранится в памяти. При совпадении сенсорных энграмм с соответствующими наличными раздражителями происходит актуализация комплементарно организованных (жестко детерминированных) с ними моторных энграмм и выход возбуждения на моторно-подкрепляющую подсистему. По существу сенсорные и моторные энграммы образуют в аппарате памяти свою собственную внутреннюю подсистему связей (stimulus – response, $S - R$ или stimulus – stimulus, $S - S$), которые в совокупности организуются в виде второго нейрофункционального кольца (см. рисунок). Эта подсистема хронологически все время пополняется новыми связями с их разнообразными и множественными переборами, сравнениями и сопоставлениями с текущим моментом, образованием новых комбинаций, сверкой и перепроверкой старых комбинаций и т.д.

Моторно-подкрепляющая подсистема включает в себя исполнительные механизмы движений, механизмы оценки результатов деятельности (подкрепление, эмоции) и моторные энграммы (двигательный опыт), составляющие “моторную” часть аппарата памяти (рисунок). В совокупности все они образуют третье нейрофункциональное кольцо, которое замыкается благодаря обратным связям (feedback connection)[1] от параметров результата действия к энграммам памяти. Если результат действия имеет полезно-приспособительное значение для организма, то соответствующие ему стимульно-моторные энграммы усиливаются и закрепляются. Если результат действия не имеет полезного значения, то лежащие в их основе стимульно-моторные энграммы ослабевают или полностью распадаются. Как показывают многочисленные факты [13, 68, 80 и др.], моторно-подкрепляющая подсистема в основном контролируется источниками дофаминергической иннервации, причем программирование двигательных функций реализуется через активность nigro-стриарной системы, а проявление собственно подкрепляющих (эмоциональных) эффектов – за счет активирования восходящих из вентральной тегментальной зоны дофаминергических влияний на лимбические и корковые структуры мозга. На сегодняшний день главный вопрос, относящийся к любому уровню познания работы моторно-подкрепляющей системы (молекулярно-генетическому, нейрохимическому и т.д.), заключается в том, чтобы понять, каким образом осуществляется усиление и закрепление сенсорно-моторных энграмм в случае выполнения подкрепляемых действий и как происходит их ослабление или полный распад при неподкрепляемых действиях.

Из всего сказанного следует, что две самостоятельные замкнутые подсистемы объединяются в одну общую функциональную систему через аппарат памяти посредством его внутренних стимульно-моторных связей (рисунок). При этом сами механизмы памяти формируются с помощью трех основных входов: сенсорного, мотивационного и подкрепляющего (эмоционального). Благодаря первым двум входам осуществляется образование и актуализация сенсорно-моторных энграмм, благодаря третьему входу – их консолидация (или распад).

НАРУШЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ КАК ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ (ОСНОВНАЯ ГИПОТЕЗА)

Итак, механизмы памяти занимают центральное место в организации и реализации нормально-целенаправленного поведения. Их формирование (образование стимульно-моторных энграмм), актуализация (перебор, сопоставление и оценка соответствия/несоответствия с раздражителями внешней среды) и закрепление (консолидация энграмм) являются не только ключевыми моментами в организации всего целостного поведения, но и представляют собой главное условие для нормальной работы составляющих его узловых компонентов и звеньев. Нарушения одного или нескольких звеньев функциональной системы приводят к серьезным психопатологиям, например таким, как гиперреактивный синдром со сниженным вниманием, наркозависимость и шизофрения (при расстройствах эмоционально-подкрепляющего блока функциональной системы) или к нейродегенеративным заболеваниям типа болезни Альцгеймера (при расстройствах центрального аппарата памяти), болезни Паркинсона (при расстройствах двигательной сферы) и т.д.

При депрессивных состояниях “поломки” возникают практически во всех звеньях функциональной системы, но основные (или первичные) точки их приложения касаются центрального аппарата памяти, причем проблемы памяти обнаруживаются на уровне всех трех основных ее входов: эмоциональном, мотивационном и сенсорном. В этой связи нам кажется очень метким высказывание Мари-Паолы Остин и ее соавт. [8] о том, что “чем больше мы постигаем механизмы памяти, тем ближе подходим к пониманию депрессии” (с. 204). Но прежде чем перейти к изложению генеза депрессивных состояний на основе нарушений механизмов памяти, уместно еще раз подчеркнуть, что память мы рассматриваем не как самостоятельное устройство мозга, способное механически запоминать и воспроизводить поступающую в него информацию, а как ядро целостной функцио-

нальной системы, на котором замыкаются все остальные звенья системы и без которого невозможно осуществление любого приспособительного поведения. С этих позиций искать причинно-следственные отношения эмоциональных и когнитивных эффектов происхождения депрессии нам кажется не совсем продуктивным (хотя и вполне обоснованным), поскольку и те и другие составляют единый континуум внутримозговых процессов, нацеленных на нормальную (а не abortивную) работу целостной функциональной системы. Надо сказать, что попытки объяснить депрессию на основе когнитивных расстройств делались задолго до нас. Одним из первых, кто сформулировал и предложил для объяснения депрессии когнитивную теорию, был Аарон Бек [10], являющийся основоположником когнитивной терапии. По представлениям А. Бека, депрессии возникают в результате негативной оценки ситуаций и собственных действий субъекта (*negative thoughts*), которые приводят к “искаженному” и “смещенному” восприятию и осознанию действительности (*dysfunctional beliefs*). Надо сказать, что теория депрессии А. Бека рассматривает когнитивные процессы и их влияние на эмоционально-аффективную сферу больше с психологических, нежели физиологических позиций. Принципиальное отличие наших представлений от существующих на этот счет в литературе взглядов заключается в том, что они построены на основе системного физиологического подхода с определением точного места и учета взаимовлияний и конкретной роли эмоционально-когнитивных механизмов мозга в функциональной системе целенаправленного поведения. Такой подход, на наш взгляд, гарантирует целостность, взаимосвязанность, предсказуемость и возможность прогнозирования конкретных функций мозга и их расстройств.

ПРОБЛЕМЫ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВХОДА

Через эмоциональный вход в память поступает информация об успешности или безуспешности совершенных действий, оцениваемая в виде субъективных положительных или отрицательных эмоциональных переживаний и состояний. В обычной жизни удачи, успехи и радости нередко сменяются нерешенными проблемами, стрессами и разочарованиями, в результате чего создается нормальный положительно-отрицательный эмоциональный баланс организма, который обеспечивает оптимальную работу механизмов памяти и всей функциональной системы в целом. Но бывают моменты, когда в силу ряда причин либо накапливается очень много отрицательных эмоций, как например при хроническом стрессе, или просто недостает положительных эмоций из-за большого числа нерешенных и скопившихся проблем. В результате общий эмоциональный баланс организма смеща-

ется в сторону устойчивой негативности, которая, с одной стороны, уменьшает возможности субъекта адекватно оценивать события окружающей среды и собственные действия, а с другой – вызывает характерную дисрегуляцию нейрохимических систем мозга (см. ниже). Причем иногда бывает трудно сказать, что послужило пусковым механизмом для развития депрессии – первичные нарушения в центральном аппарате памяти, повлекшие за собой сдвиги эмоционального баланса в сторону отрицательности, и уже затем вторичные ее влияния на механизмы памяти. Или же первичными факторами стали сами эмоционально-негативные сдвиги и их прямые влияния на нормальную работу памяти. В любом случае расстройств механизмов памяти вызывают еще больший отрицательный сдвиг эмоционального баланса, что приводит к еще большим нарушениям памяти и так далее – т.е. происходит замыкание порочного круга. По всей видимости, когнитивные и эмоциональные преобразования в механизмах развития депрессии настолько тесно связаны между собой, что правильнее говорить об участии в ее генезе единого когнитивно-эмоционального комплекса, хотя самостоятельное значение и специфический вклад памяти и эмоций в нем остаются бесспорными. В этой связи уместно еще раз подчеркнуть, что сдвиг эмоционального баланса в отрицательную сторону может осуществляться как в результате *недостатка (нехватки) положительных эмоций*, которые реализуются через целенаправленные действия и поступки, так и за счет *усиления влияния негативных эмоций*. Недостаток положительных эмоций вызывается прогрессивно нарастающей неспособностью субъекта решать текущие и аккумулярованные в прошлом проблемы (*negative cognitive set*) [28, 29], а усиление отрицательных эмоций – за счет хронического влияния на организм откровенно вредных воздействий. В обоих случаях нарушается нормальная работа функциональной системы в целом и механизмов памяти в частности, в результате чего еще больше усугубляется общее негативное состояние организма, которое постепенно трансформируется в депрессию. К описанным выше сдвигам положительных и отрицательных эмоций наиболее чувствительна мезо-лимбо-кортикальная дофаминергическая система мозга, которая восходит из вентральной тегментальной зоны и проецируется в прилежащее ядро (*n. accumbens*) и фронтальную кору. Похоже, что на уровне именно этой системы осуществляется эмоциональная оценка происходящих событий и действий, в результате чего они либо надолго фиксируются в памяти, либо, наоборот, быстро исключаются из нее. Однако если для положительных эмоций мезо-лимбо-кортикальная дофаминергическая система мозга является собственным анатомо-функциональным субстратом [52, 94, 99], то отрицательные эмоции выходят на эту систему и

влияют на нее через свои нейроструктурные (от миндалины и нижележащих образований мозга) [36] и нейрогуморальные связи [3, 21, 27, 45], обеспечивая в итоге эмоциональное состояние, которое оценивается по интенсивности передачи дофамина (см. ниже) в звене прилежащее ядро – фронтальная кора [12, 21, 52].

Нарушения эмоционального входа приводят к таким ярким клиническим симптомам депрессии, как подавленное настроение, неудовлетворенность и неполучение удовольствия (агедония) от всякой деятельности, нарушения памяти. На основе этой симптоматики был разработан ряд моделей депрессивных состояний на животных, среди которых наиболее часто применяются тесты на выученную беспомощность (*learned helplessness*) [56], вынужденное плавание (*a forced swimming test*) [71], а также модели агедонии [7], социальных конфликтов [60], аномалий онтогенетического развития [72], повреждений обонятельной луковицы [87], психофармакологические [5, 59] и нейрогенетические тесты [98] и т.д.

ПРОБЛЕМЫ МОТИВАЦИОННОГО ВХОДА

В результате постоянно действующей отрицательной стимуляции и/или хронической неспособности субъекта (животного) решать текущие и накопленные в прошлом проблемы происходит угнетение, а в конце концов и полное истощение мотивационных механизмов мозга. Однако такое состояние наступает не сразу. В самом начале этого процесса неудачное решение задачи или умеренный стресс мобилизуют в первую очередь как раз мотивационные механизмы мозга, которые реорганизуют поведение и направляют его на новое (иное) решение проблемной задачи или купирование стресса и его последствий. В терминах событий, происходящих в памяти, речь идет о новом переборе, рекомбинациях, сверках и актуализации уже существующих стимульно-моторных энграмм или их новом образовании, в чем мотивация играет первостепенную роль. За всем этим следует выполнение соответствующих действий, которые приводят либо к положительному решению возникшей проблемы и устранению негативных воздействий, либо снова заканчиваются неудачей. Таким образом, благодаря мотивационным механизмам мозга обеспечивается активное, деятельное состояние организма, поддерживается его энерговооруженность и творческий потенциал. Однако постоянные неудачи и хронический стресс приводят к постепенному ослаблению этих механизмов, включая и их нейрохимическое обеспечение (см. ниже). В результате со временем уменьшаются попытки организма противодействовать вредным воздействиям и искать выход из трудного положения. Теряется интерес к решению не только дан-

ной, конкретно возникшей проблемы, но и ко всем другим задачам в целом. Организм все больше втягивается в состояние бездействия и уныния, в состояние, типичное для депрессии. Проблемы мотивационного входа обеспечивают такие важные ее симптомы, как потеря интереса к любой деятельности, чувство беспомощности, никчемности, самоуничижения и вины; избыток пессимизма и уверование в безнадежность будущего; ухудшение памяти, затруднения в принятии решения; снижение общей активности и состояние хронической усталости; снижение аппетита и уменьшение массы тела.

ПРОБЛЕМЫ СЕНСОРНОГО ВХОДА

Сенсорный вход вместе с мотивационным входом принимает самое активное участие в образовании новых и актуализации уже существующих в памяти стимульно-моторных энграмм. Оба входа функционально тесно связаны между собой. Их взаимные влияния друг на друга осуществляются через систему прямых и обратных условных связей, которые обеспечивают замыкание сенсорно-мотивационного функционального кольца. Естественно, что ослабление мотивационного входа сказывается на проявлениях сенсорного входа, а проблемы последнего отрицательно влияют на мотивационные механизмы мозга, приводя в итоге к прогрессивно нарастающим расстройствам работы всей сенсорно-мотивационной подсистемы в целом. Нарушения сенсорного входа характеризуют такие симптомы депрессии, как ухудшение концентрации внимания, снижение перцептивных свойств стимулов и событий окружающего мира, социальную изоляцию.

О том, что депрессия тесно связана с памятью, и наоборот, свидетельствует большое число фактов [8, 11, 92, 93 и др.]. Известно, например, что проявления депрессии и нарушения памяти часто сопровождают друг друга [53, 95], хотя клинически нередко бывает трудно определить, что явилось первопричиной расстройств – проблемы памяти или депрессия. Так, у больных депрессией отмечаются серьезные нарушения пространственной и особенно “обозначенной” (explicit memory) или декларативной памяти [29]. Наоборот, у людей с болезнью Альцгеймера довольно часто (в 30–40% случаев) встречаются симптомы депрессии [62, 70], которые являются ранними предвестниками заболевания [11, 30]. С учетом стандартной логики и клинических отчетов при рассмотрении связей между памятью и депрессией на первый план выступают и кажутся очевидными влияния депрессии на память. Мы не отрицаем такое влияние, и больше того, рассматриваем его как одну из составляющих развития и прогрессирования заболевания. В то же время предлагаемая нами гипотеза основную роль в развитии депрессии отводит механиз-

мам памяти, которые составляют центральное звено ее патогенеза.

В опытах на крысах [92] было показано, что экспериментально вызванная “депрессия” серьезно влияет на процесс обучения и пространственную память. В качестве модели депрессии авторы использовали тест на “вынужденное плавание”. О развитии “депрессии” судили по мобильности (времени плавания) животных, после чего исследовали у них динамику обучения и пространственную память в водном лабиринте Морриса со скрытой платформой [92]. У “депрессивных” крыс обучение протекало медленно за счет нарушений пространственной памяти. У крыс с высокой предположенностью к “депрессии” в отличие от группы относительно устойчивых животных существенно страдали также пространственная и рабочая память (working memory), которую оценивали по методике отсроченной реакции в 8-рукавном радиальном лабиринте, где ключом к правильному выбору подкрепления в каждой следующей пробе служил выигрыш в предыдущей пробе (win/shift)[64].

В пользу того, что депрессия и память тесно связаны между собой, свидетельствует также общность их анатомо-функционального субстрата и участие тех же самых структур мозга в регуляции процессов, контролирующих настроение и память [25]. К ним относятся префронтальная кора и поясная извилина, гиппокампальная формация, структуры расширенной миндалины, полосатое тело, гипоталамус, мезенцефалический тегментум, голубое пятно и ядра шва [15, 93]. В собственно аппарат памяти из перечисленных структур входят фронтальная кора и поясная извилина, гиппокампальная формация и полосатое тело; остальные структуры связываются и объединяются с ними, образуя отмеченные выше специализированные входы памяти (рисунок). У больных, страдавших депрессией, *postmortem* было обнаружено уменьшение плотности глии и размеров нейронов фронтальной коры [20, 74]. Ряд авторов показали, что сильный стресс вызывает серьезную структурную реорганизацию (remodeling) гиппокампа – уменьшение его общего объема, снижение разветвленности дендритного дерева, ослабление нейрогенеза и гибель глиальных клеток [14, 26, 60, 84]. Эти изменения они связывают с повышенной при стрессе функцией глюкокортикоидов, которые снижают активность одного из важнейших нейротрофических факторов мозга – BDNF (brain derived neurotrophic factor), за счет чего уменьшается реактивность нейронов и ветвление дендритов [86, 96]. Интересно, что продолжительное применение антидепрессантов восстанавливало активность BDNF в зубчатой фасции и в поле CA3 гиппокампа крыс, подверженных стрессу на ранних этапах жизни вследствие отлучения от матери [55] или путем иммобилизации [86]. Лечение антидепрессан-

тами повышало также содержание BDNF в гиппокампе человека [17], увеличивало плотность его рецептора tyrosine kinase B (trkB) [9, 97] и снимало тормозное влияние стресса на регуляцию BDNF [100]. Работы с использованием магнитно-резонансной томографии показали существенное уменьшение объема правого и левого гиппокампа у больных депрессией по сравнению со здоровыми людьми [15, 84], а использование позитронно-эмиссионной томографии выявило существенное нарушение метаболизма (оцениваемого по скорости кровотока и утилизации глюкозы) во фронтальной коре, передней поясной извилине, гиппокампе и базальных ганглиях у депрессивных больных по сравнению с контрольными испытуемыми [15, 25].

Еще одна группа фактов, подтверждающих связь депрессии с памятью, выявилась в исследованиях длительной посттетанической потенциации (ДПП). Известно, что ДПП является хорошей нейрофизиологической моделью для исследования механизмов обучения и памяти. Практически во всех известных нам работах стресс и “депрессии” тормозили развитие ДПП в гиппокампе и фронтальной коре, уменьшая возбудительный постсинаптический потенциал и популяционный спайк вызванных ответов [44, 47, 48, 78]. Антидепрессанты, наоборот, облегчали ДПП, возвращая ее к исходным значениям [78]. Имеются и обратные данные, согласно которым повышение эффективности синаптической передачи в гиппокампе [76, 89, 90] и фронтальной коре [78], вызывая облегчение памяти, оказывало еще и положительное антидепрессивное действие [76].

Итак, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что депрессии и память тесно связаны между собой. Отметим еще раз, что искать причинно-следственные отношения между аффективной и когнитивной составляющими депрессии имеет смысл только с этиологической (исходно пусковой), но не с патогенетической точки зрения, поскольку обе составляющие образуют разные звенья одного и того же процесса – формирования единой функциональной системы приспособительного поведения. В этой системе память и эмоции не только тесно связаны между собой, но и взаимодополняют и взаимообуславливают друг друга, в результате чего расстройства одного звена неминуемо ведут к расстройствам другого звена, и наоборот. Иными словами, нарушения памяти, возникающие из-за дисфункций сенсорного и/или мотивационного входов или из-за проблем собственно аппарата памяти, неизбежно ведут к эмоциональным расстройствам и в конечном итоге развитию депрессий. В свою очередь депрессии, вызванные чрезмерной или хронической негативной стимуляцией дезорганизуют работу нормальных механизмов памяти (через расстройства эмоционального входа) и функциональной системы в

целом. Надо сказать, что не у всех депрессивных больных встречаются когнитивные расстройства и не у всех больных с болезнью Альцгеймера или с другими нарушениями памяти возникают депрессивные состояния. Однако эти несоответствия вполне допустимы и легко объяснимы с позиций рассмотренных выше функциональных систем. В реальной жизни существует немало возможностей для проявления дифференцированных расстройств памяти, имеющих разные формы и функциональные приложения (предназначения), с одной стороны, и возможностей для возникновения аффективных расстройств разной этиологии и природы – с другой. Общность или различия патогенетических механизмов этих расстройств и обеспечивают соответствующие корреляции одновременного присутствия (встречаемости) когнитивных и эмоциональных нарушений.

Приведенные выше данные касаются главным образом влияния депрессий на проявление когнитивных расстройств. Однако имеются и обратные данные, по которым нарушения памяти влияют на развитие депрессивных состояний [31, 72]. Делаются даже попытки на основе тестирования состояния памяти оценивать настроение и характер эмоционального самочувствия депрессивных больных в периоды ремиссии [31] или прогнозировать возможность появления депрессии у людей в преклонном возрасте [41]. Кроме того, известно, что ряд фармакологических препаратов, которые улучшают память [17, 49, 55, 76], обладает также выраженным антидепрессивным действием. И наконец, имеются свидетельства в пользу того, что недоразвитость гиппокампа в раннем онтогенезе [55, 72] из-за недостатка материнского ухода или по другим причинам вызывает серьезные нарушения механизмов обучения и памяти, которые позже приводят к депрессиям и другим психическим отклонениям. Механизмы развития таких депрессий (снижение уровня BDNF, ослабление нейрогенеза, сморщивание шипикового аппарата, уменьшение ветвления дендритного дерева и пр.) уже упоминались ранее.

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ МЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ МОЗГА КАК НЕЙРОХИМИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ; ВЛИЯНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ И ЭНДОКРИННЫХ ФАКТОРОВ

На сегодняшний день, несмотря на огромное число исследований по нейрохимии поведения, не существует достаточно цельного и ясного представления о функциональной роли разных медиаторных систем и тем более о закономерностях их многочисленных взаимодействий при организации целостного поведенческого акта. Это, на наш взгляд, в определенной степени связано с существенным отрывом методологии нейрохимических

исследований от системных подходов в изучении деятельности мозга.

Основываясь на большом фактическом материале, накопленном в литературе, мы попытались определить место и функциональное значение разных медиаторных систем в организации целостного поведения (рисунок). Хотя представительство этих систем в нейрохимической организации поведения выглядит весьма упрощенно и схематично, оно, тем не менее, дает некоторое общее представление о функциональной роли отдельных медиаторов и точках их приложения в организации целенаправленного поведения.

МЕДИАТОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ДИСРЕГУЛЯЦИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВХОДА

Мы уже отмечали, что эмоциональный дисбаланс и смещение его в отрицательную сторону может происходить по двум причинам – из-за недостаточности положительных эмоций и/или преувеличения отрицательных эмоций. Нейрохимически оба варианта реализуются через мезо-лимбо-кортикальную дофаминергическую систему мозга с той лишь разницей, что в первом случае это происходит за счет управляемой с помощью подкрепления передачи дофамина в звене вентральной тегментальной зоны – прилежащее ядро – фронтальная кора, а во втором – из-за вмешательства и влияния на этот процесс системы стресса (негативных влияний) и связанных с нею нейрогуморальных и эндокринных факторов. Рассмотрим оба этих механизма.

Влияние естественного и искусственного (действие наркотиков) подкрепления на передачу дофамина в мезолимбической системе мозга

Дофамин, по общепринятому мнению, является нейротрансмиттером, с помощью которого реализуется эмоционально-положительное состояние организма [13, 52 и др.]. Его называют еще “молекулой удовольствия” или “молекулой антистресса” [13]. Высвобождаясь в синапсах, он стимулирует большое число дофаминергических рецепторов (D1–D5), вызывая через их активацию чувство удовлетворения или удовольствия. При успешном решении задач, введении наркотических веществ и во время реакции самораздражения происходит усиление передачи дофамина в мезолимбической системе мозга [13, 52, 99]. Этому соответствует усиление частоты разрядов нейронов вентральной тегментальной зоны [83], которая уменьшается при неполучении или пропуске подкрепления [83]. При прямых измерениях дофамина *in vivo* с помощью микродиализа было обнаружено, что если реакция заканчивается подкреплением, то содержание дофамина в мезолимбической системе возрастает, а если подкрепление пропускается или

длительное время отсутствует, то содержание дофамина уменьшается.

При неуспешном решении задачи, т.е. при неполучении подкрепления, количество дофамина в прилежащем ядре существенно снижается, отражая эмоциональное состояние неудовлетворенности или дискомфорта. Особенно наглядно это проявляется у лиц, принимающих наркотики при больших перерывах в их применении, хотя в этих случаях на передачу дофамина влияют еще и отрицательные эмоции. Имеется точка зрения, что при недостатке дофамина в мозге для улучшения эмоционального самочувствия организм нуждается в его недостающем количестве [13], которое может быть восполнено искусственно с помощью наркотиков. Последние (кокаин, героин и др.) вызывают ощущение удовольствия и эйфорическое состояние посредством высвобождения дофамина в прилежащем ядре и префронтальной коре [21]. В пользу этой гипотезы [34] свидетельствует снижение уровня дофамина в прилежащем ядре при отмене опиатов и психостимуляторов [79] и увеличение его в 2–2.5 раза при самовведении героина [34] и кокаина. Надо отметить, что базовое содержание дофамина после повторного введения наркотиков снижалось почти вдвое, уменьшалось также и общее количество высвобождаемого дофамина [34, 79]. Все это говорит о том, что попытка решить проблемы недостающего в мозге дофамина с помощью наркотиков и таким образом улучшить эмоциональное самочувствие оборачивается еще большим сдвигом эмоционального баланса в отрицательную сторону и еще большим снижением базового уровня дофамина. На примере наркотиков еще раз подтверждается правило о том, что базовое содержание дофамина в мозге служит индикатором эмоционального тонуса организма, хотя в этом случае помимо механизмов положительных эмоций включаются также механизмы стресса и отрицательных влияний [3].

Влияние системы стресса на передачу дофамина в мезо-лимбо-кортикальной системе. Фактор высвобождения кортикотропина, АКТГ и глюкокортикоиды

Итак, сдвиг эмоционального баланса в отрицательную сторону может вызываться не только из-за недостаточности положительных эмоций, но и за счет продолжительного влияния негативных событий, например хронического стресса. Надо только помнить, что эффекты острого и хронического стресса имеют прямо противоположную направленность. Если острый умеренный стресс играет положительную роль для организма, повышая его адаптивные свойства за счет включения мобилизационных охранительных ресурсов, то хронический стресс в силу полного истощения этих ресурсов оказывает на организм вредное разрушительное действие. Также по-разному, в зави-

симости от того, действует острый или хронический стресс, происходят изменения передачи дофамина в мезо-лимбо-кортикальной системе мозга. Рассмотрим вначале, как и через какие образования мозга стресс проявляет свои действия. Существенную роль в этом процессе играет гипоталамо-гипофизарная система мозга и *фактор высвобождения (ФВК) кортикотропина*. ФВК является нейрогормоном, продуцирующимся клетками паравентрикулярного отдела паравентрикулярной области гипоталамуса (ПВГ), который, действуя на гипоталамо-гипофизарную систему, регулирует синтез и секрецию адренкортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ в свою очередь способствует выделению из надпочечников глюкокортикоидов и норадреналина и через эти гормоны влияет на множество поведенческих и физиологических проявлений стресса [37]. Еще одна группа ФВК нейронов расположена в центральном ядре миндалины, аксоны которых проецируются к голубому пятну. Под влиянием ФВК усиливается активность нейронов голубого пятна и увеличивается высвобождение норадреналина из широко разветвленных терминалей восходящей норадренергической системы мозга [35, 85, 97].

Синтез и секреция ФВК регулируются силой стресса и содержанием в плазме глюкокортикоидов. Под их влиянием уменьшается продукция и выброс ФВК в систему кровоснабжения переднего гипофиза [45]. Глюкокортикоиды влияют на активность ПВГ через гиппокамп и центральное ядро миндалины: в первом случае, вызывая торможение функций ПВГ, а во втором, наоборот, – их усиление [35, 65]. При умеренном стрессе уровень глюкокортикоидов усиливает тормозное влияние гиппокампа на гипоталамо-гипофизарную систему и снимает дальнейшую секрецию ФВК и последующие его негативные влияния. Однако при хроническом или очень сильном остром стрессе, наоборот, ФВК усиленно высвобождается наряду с ростом экспрессии его мРНК в гипоталамических нейронах паравентрикулярной области [45, 57]. Это происходит из-за того, что при чрезмерном выделении глюкокортикоидов их разрушительное влияние на пирамидные нейроны гиппокампа, в особенности поля СА3, усиливается, по-видимому, за счет дегенерации дендритного дерева и гибели его специализированного шипикового аппарата – того места, где нейроны получают интенсивные глутаматергические синаптические входы [58, 65, 82]. Стресс и глюкокортикоиды дополнительно снижают нейрогенез гранулярных клеток зубчатой фации гиппокампа [33]. Все это вместе снимает тормозное влияние гиппокампа на активность ПВГ и еще больше усиливает секрецию ФВК, АКТГ, глюкокортикоидов и т.д. В итоге порочный круг замыкается, и организм все больше втягивается в стойкое негативное состояние.

Есть немало фактов, свидетельствующих о том, что стрессы, вызванные раздражениями разной модальности, приводят к высвобождению дофамина в проекционных структурах дофаминергической системы [61]. Например, у крыс стресс, вызванный умеренным электрокожным раздражением, новизной обстановки, запахом кошки или щипком хвоста, приводил к усиленному выделению дофамина в префронтальной коре [22, 81], а после повреждения центрального ядра миндалины выделение дофамина значительно ослабевало. Авторы предположили, что стресс первично активирует нейроны центральной миндалины, которые возбуждают дофаминергические нейроны вентральной тегментальной зоны и через них обеспечивают усиленное выделение дофамина в префронтальной коре [22]. Вероятно, увеличение передачи дофамина в префронтальной коре частично связано также с усилением норадренергической активности и пресинаптическим действием норадреналина на дофаминергических терминалях [38]. Со временем это может приводить к повышению чувствительности дофаминергических терминалей и усилению эффекта. В опытах на крысах двух линий Flinders Sensitive lines (FSL, пример животных с генетической моделью депрессии) и Sprague-Dawley (SD) было обнаружено, что базовое содержание дофамина в прилежащем ядре ниже у линии FSL, чем у SD [98]. Во время теста на “вынужденное плавание” содержание дофамина в прилежащем ядре у крыс SD не изменилось, хотя после окончания теста оно увеличилось более чем в 1.5 раза и достигло пика через 1 ч после прекращения теста. У крыс FSL содержание дофамина в прилежащем ядре не изменилось ни во время, ни после окончания теста. Недавно Е.Дременков и соавт. [24] обнаружили, что количество дофамина в прилежащем ядре у крыс линии FSL находится в обратной зависимости от активности 5-HT_{2C}-серотониновых рецепторов, а введение высокоселективного антагониста 5-HT_{2A}, EMD281014, уменьшает “депрессию”, оцениваемую по мобильности в тесте “вынужденного плавания” [67]. Показано, что передача дофамина в прилежащем ядре в ответ на стрессовые воздействия находится под регулирующим тормозным влиянием медиальной префронтальной коры [81].

Таким образом, высвобождение дофамина в префронтальной коре и прилежащем ядре, вероятно, является тем конечным событием, которое определяет эмоционально-положительный тонус организма. Из изложенного выше следует, что высвобождение дофамина находится под прямым и опосредованным контролем разных медиаторных систем мозга, и в этом контроле важное место занимают стресс и другие негативные состояния. Например, ФВК может влиять прямо на дофаминергические рецепторы в вентральной тегментальной зоне или опосредованно, модулируя норадренерги-

ческую активность в голубом пятне и префронтальной коре. Сходные эффекты могут вызываться с помощью серотонина или посредством модулирующих влияний ГАМК через бензодиазепиновые рецепторы. Другими словами, в целом имеет место сложный каскад динамических взаимоотношений между нейрохимическими системами мозга, результирующим эффектом которого является текущий эмоциональный баланс организма.

МЕДИАТОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ДИСРЕГУЛЯЦИИ МОТИВАЦИОННОГО И СЕНСОРНОГО ВХОДОВ

Активность мотивационного и сенсорного входов обеспечивается классическими нейротрансмиттерами – глутаматом и ГАМК посредством их влияния на соответствующие ионотропные глутаматергические и ГАМКергические рецепторы. Однако очень важную роль при этом играют моноамины (серотонин, норадреналин, дофамин), которые связываются с сигнальными белками (G proteins) на внутренней поверхности постсинаптической мембраны, и через них регулируют изменения ионной проницаемости и реактивность на глутамат и ГАМК [50].

Серотонин и норадреналин

О связи моноаминов с депрессией известно с момента появления работы И. Фрейса [32], в которой было показано, что лечение больных гипертонической болезнью высокими дозами резерпина приводит к глубоким депрессивным психозам. С тех пор накопилось много фактов в пользу гипотезы о том, что в происхождении депрессии существенную роль играет дефицит моноаминов [73]. Например, хорошо известно, что фармакологические вмешательства, вызывающие истощение или инактивацию моноаминов, приводят к отчетливым седативным и депрессивным эффектам, а препараты, усиливающие активность моноаминов (ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты), наоборот, оказывают стимулирующее антидепрессивное действие [19, 73]. Показано также, что количество серотонина и его метаболитов в моче и цереброспинальной жидкости у больных депрессией уменьшено по сравнению со здоровыми испытуемыми, а уровень серотонина и его основного метаболита, 5-гидроксииндол-ацетиловой кислоты (5-ННАА) в мозге людей, покончивших самоубийством, ниже, чем у контрольных субъектов. Введение депрессивным больным предшественника серотонина, триптофана или 5-гидроокситриптофана, оказывало положительное терапевтическое действие [63].

О связи депрессии с дефицитом моноаминов свидетельствуют также многочисленные данные на животных. Например, удаление обонятельной луковицы (одна из моделей депрессии) существен-

но снижало концентрацию в мозге норадреналина [87, 88] и серотонина/5-ННАА [60], а хроническое введение антидепрессантов восстанавливало их исходные значения [88]. Недостаток моноаминов обнаруживался в структурах миндалевидного комплекса, фронтальной коры и образований среднего мозга [75, 87]. Вместе с этим наблюдалось усиление плотности β -адренорецепторов в миндале, α -2-адренорецепторов, 5-НТ2А-рецепторов и активности триптофангидроксилазы в коре [42, 43, 87]. Считается, что увеличение плотности рецепторов является компенсаторной реакцией организма на недостаток в мозге норадреналина и серотонина. Недавно М. Кек и соавт. [51] исследовали экспрессию 5-НТ1А-рецепторов и концентрацию серотонина в гиппокампе у высоко- и низкочувствительных к тревожности и депрессиям крыс. В обычных условиях мРНК экспрессия 5-НТ1А была слабее выражена у высокочувствительных крыс, но содержание серотонина в гиппокампе у обеих групп животных было одинаковым. У высокочувствительных крыс было больше занято мест связывания (binding sites) на переносчике серотонина. При эмоциональном стрессе увеличилось высвобождение серотонина в гиппокампе у высокочувствительных крыс при незначительном его росте у низкочувствительной группы. Полученные результаты свидетельствуют о снижении передачи серотонина в гиппокампе у “депрессивных” крыс на пресинаптическом (высвобождение 5-НТ) и постсинаптическом (плотность 5-НТ1А-рецепторов) уровнях. Показано, что нарушение транскрипции 5-НТ1А-рецепторов приводит к серьезной дезорганизации активности серотонинергической системы и создает предрасположенность к возникновению депрессии [6].

По-видимому, одним из основных эффектов моноаминов является их стимулирующее влияние на CREB (cAMP response element-binding protein), который усиливает секрецию BDNF и через него увеличивает ветвление дендритов и облегчает нейрогенез [15, 100]. Надо сказать, что предполагаемый механизм действия CREB в гиппокампе существенно отличается от его действия в прилежащем ядре. Усиление CREB в прилежащем ядре уменьшает чувствительность организма к авersive стимуляции, а ослабление его функции, наоборот, приводит к повышению чувствительности к вредным воздействиям [69]. Другими словами, CREB в прилежащем ядре изменяет реактивность животного на эмоциональные стимулы, тогда как в гиппокампе он усиливает продукцию BDNF и стимулирует нейрогенез [16, 65].

Необходимо отметить, что уменьшение передачи норадреналина и серотонина, как и развитие самой депрессии, возникают не сразу. Причины, приводящие к их истощению, действуют на протяжении длительного периода времени. Организм вначале активно борется с нерешенными пробле-

мами и со стрессом, если он небольшой силы и действует короткое время. При этом возникает необходимость новых стратегий поведения. Для их выполнения каждый раз заново вовлекаются мотивационные механизмы мозга, которые обеспечивают поиск новых решений и действий посредством мобилизации энергетических и химических ресурсов, включая в первую очередь высвобождение в мозге норадреналина и серотонина. Не случайно на первых порах при негативной стимуляции или во время умеренного стресса содержание этих медиаторов в мозге увеличено и превышает базовые (фоновые) значения. Но это не может продолжаться долго. Приспособительные резервы организма и его нейрохимические ресурсы в виде скачкообразных всплесков количества моноаминов на стресс постепенно истощаются и в конце концов приводят к полному расстройству нормальной регуляции медиаторных систем и их взаимоотношений. На поведенческом уровне организм все больше втягивается в состояние депрессии.

МЕДИАТОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ДИСРЕГУЛЯЦИИ В САМОМ АППАРАТЕ ПАМЯТИ

Ацетилхолин

Холинергическая система мозга имеет прямое отношение к механизмам памяти. Эта система в виде двух восходящих холинергических проекций из базального крупноклеточного ядра Мейнерта (NBM) и клеток медиальной перегородки (MS) иннервирует две структуры, которые самым тесным образом связаны с памятью, – фронтальную кору и гиппокампальную формацию. Показано, что повреждения медиальной перегородки и NBM с помощью возбуждающих аминокислот вызывали серьезные нарушения обучения и памяти [39, 40]. При этом значительно (на 30–50%) снижалось содержание ацетилхолина во фронтальной коре и гиппокампе. Интересно, что комбинированные повреждения восходящей холинергической системы с помощью возбуждающего токсина, *alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid* (AMPA) и дофаминергических терминалей в прилежащем ядре посредством 6-гидрооксидофамина вызывали еще более значительные расстройства обучения и памяти, оцениваемые по времени (и другим параметрам) нахождения скрытой платформы в водном лабиринте Морриса [39]. Более выраженные нарушения памяти и обучения проявились также при комбинированных повреждениях холинергической и норадренергической систем мозга, что свидетельствует об их синергичном влиянии на рассматриваемые процессы [40]. Выше мы уже упоминали о связях депрессии с рас-

стройствами памяти. В наших опытах с изолированными и комбинированными повреждениями холинергической системы мозга мы специально не тестировали животных в тесте “вынужденного плавания” или на других моделях депрессии. Однако на уровне общего поведения можно было видеть существенные различия между крысами с повреждениями холинергической системы мозга и контрольными животными. Крысы с холинергическим дефицитом были пугливыми, стрессированными и агрессивными, как если бы их никогда не приручали (хэндлинг). После восстановления у них памяти в результате введения в мозг стволовых клеток они обучались не только легко находить скрытую в воде платформу, но и проявляли типичное для хэндлинга ручное поведение.

Вопрос о том, в какие взаимоотношения вступает ацетилхолин с другими медиаторами и что привносят его взаимодействия с этими медиаторами в молекулярно-химические механизмы формирования памяти, предстоит еще выяснить. Следует отметить, что хотя в наших исследованиях при комбинированных повреждениях нейрохимических систем поведенческие эффекты были синергичными, такой же однонаправленности в изменениях содержания ацетилхолина, дофамина и норадреналина не было обнаружено [39, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы высказали и попытались обосновать гипотезу о том, что депрессии являются следствием “поломки” основных механизмов обучения и памяти и что эти поломки возможны на любом из трех основных организующих входов памяти – эмоциональном, мотивационном и сенсорном. Эмоциональный вход обеспечивает оценку происходящих событий и совершенных в ответ на них действий в виде соответствующих ассоциаций (S–R-связей) или энграмм и на их основе осуществляет консолидацию или распад этих ассоциаций. Основным нейрохимическим передатчиком эмоционального входа является дофамин, а интенсивность его передачи в мезо-лимбо-кортикальной системе мозга отражает величину подкрепляющего события и соответствующее ему эмоциональное состояние (степень, знак и т.д.). Передача дофамина зависит не только от действия положительного подкрепления, но и от негативных воздействий, которые реализуются через систему стресса и гипоталамо-гипофизарную систему. Мотивационный и сенсорный входы участвуют в образовании новых и актуализации уже имеющихся в памяти энграмм. Благодаря этим входам обеспечивается деятельное состояние организма, поддерживается его энерговооруженность и творческий потенциал. Нейрохимическим проявлением работы мотивационного и сенсорного входов является активность ионотропных глутамат- и

ГАМКергических рецепторов, которые находятся под модулирующим контролем моноаминов. При депрессиях происходит постепенное уменьшение содержания в мозге дофамина, серотонина и норадреналина, усиление активности ФВК и глюкокортикоидов, увеличение дегенеративных процессов в гиппокампе и фронтальной коре, снижение нейрогенеза, уменьшение активности нейротрофических факторов и пр. В связи с тем, что в последние годы появилось много данных о существенных дегенеративных изменениях в гиппокампе и других структурах мозга при депрессии, некоторые авторы [15] стали относить ее к нейродегенеративным заболеваниям. Уже хорошо изучено влияние такого нейротрофического фактора, как BDNF, на рост и ветвление дендритного дерева нейронов гиппокампа [86]. Показано, что хронический стресс за счет влияния глюкокортикоидов и серотонина [58, 96] вызывает снижение уровня BDNF в зубчатой фасции и пирамидном слое гиппокампа, а антидепрессанты, наоборот, усиливают его экспрессию в этих областях [18, 66]. Антидепрессанты повышают уровень моноаминов в мозге, которые в свою очередь усиливают фоновую и вызванную активность аденилатциклазы [100], зависимое от циклического аденозинмонофосфата (сАМР) фосфорилирование [91] и мРНК экспрессию CREB в CA1, CA3 и зубчатой фасции гиппокампа [23]. С учетом этого становится очевидной стратегия поиска новых антидепрессантов. Ими могут быть препараты, которые усиливают секрецию и активность BDNF и уровень экспрессии CREB, эффекты которого могут проявляться через несколько генных мишеней вдобавок к BDNF. Например, такими веществами могут быть ингибиторы фосфодиэстераз – ферментов, которые разрушают сАМР [65].

Обратим внимание на еще одну важную сторону современных исследований депрессии, которые только-только начинают набирать обороты. Речь идет о тонких молекулярно-химических механизмах взаимодействия медиаторов, гормонов, трофических факторов, пептидов и других веществ на разных структурных уровнях мозга. Уже имеются первые обнадеживающие результаты на этом пути (например, [47]) в виде попыток понять взаимодействие рецепторов через каскад сложных внутриклеточных химических процессов, приводящих к экспрессии ранних и поздних генов. Остается надеяться, что будущие исследования на всех уровнях (от генов до функциональных систем) прольют больше света на работу здорового мозга и загадочность психических расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968. 547 с.
2. Белоус А.Р., Раммагурти С., Блэкли Р.Д., Фактор М.И., Лозиер Р.Х., Дупин А.М., Бечиашвили А.Г., Морозова М.А., Брусов О.С. Снижение 43кДа иммунореактивной фракции белка-переносчика серотонина в тромбоцитах коррелирует с депрессивной симптоматикой у больных с соматоформными расстройствами // *Вопр. мед. химии*. 1999. Т. 45. Вып. 3. С. 256–262.
3. Григорьян Г.А. Стресс и наркозависимость // *Журн. высш. нерв. деят.*, 2004. Т. 54. № 3. С. 304–319.
4. Григорьян Г.А. Проблема подкрепления. От целостного поведения к нейрохимическим основам и развитию психопатологий // *Журн. высш. нерв. деят.* 2005. Т. 55. № 5. С. 685–698.
5. Крупина Н.А., Крыжановский Г.Н. Недостаточность дофаминергической nigrostriatной системы как дизрегуляторный механизм дофаминзависимого депрессивного синдрома // *Журн. невропатологии и психиатрии* 2003. Т. 103. № 4. С. 42–47.
6. Albert P.R., Lemonde S. 5-HT1A receptors, gene repression, and depression: guilt by association // *Neuroscientist*. 2004. V. 10. № 6. P. 575–593.
7. Anisman H., Matheson K. Stress, depression, and anhedonia: Caveats concerning animal models // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. V. 29. № 4–5. P. 525–546.
8. Austin M.P., Mitchell P., Goodwin G.M. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology // *Br. J. Psychiatry*. 2001. V. 178. P. 200–206.
9. Bayer T.A., Schramm M., Feldmann N., Knable M.B., Falkai P. Antidepressant drug exposure is associated with mRNA levels of tyrosine receptor kinase B in major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychol.* 2000. V. 24. P. 881–888.
10. Beck A.T. The core problem in depression: the cognitive triad // *Depression: Theories and Therapies* / Ed. Masserman J.H. N.Y.: Grune and Stratton, 1970. P. 47–55.
11. Berger A.K., Fratiglioni L., Forsell Y., Winblad B., Backman L. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study // *Neurology*. 1999. V. 53. № 9. P. 1998–2002.
12. Berridge K.C., Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1998. V. 28. № 3. P. 309–369.
13. Blum K., Braverman E.R., Holder J.M., Lubar J.F., Monastera V.J., Miller D., Lubar J.O., Chen T.J., Comings D.E. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviours // *J. Psychoactive Drugs*. 2000. V. 32. P. 1–112.
14. Brown E.S., Rush A.J., McEwen B.S. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders // *Neuropsychopharmacology*. 1999. V. 21. № 4. P. 474–484.
15. Campbell S., Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression // *J. Psychiatry Neurosci.* 2004. V. 29. № 6. P. 417–426.

16. Carlezon W.A., Jr, Duman R.S., Nestler E.J. The many faces of CREB // *Trends Neurosci.* 2005. V. 28. P. 436–445.
17. Chen B., Dowlatshahi D., MacQueen G.M., Wang J.F., Young L.T. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication // *Biol. Psychiatry.* 2001. V. 50. P. 260–265.
18. Chen B., Shirayama Y., Shin K.H., Neve R.L., Duman R.S. Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect // *Biol. Psychiatry.* 2001. V. 49. P. 753–762.
19. Coppen A., Wood K. Five-hydroxytryptamine in the pathogenesis of affective disorders // *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 1982. V. 34. P. 249–258.
20. Cotter D., Mackay D., Chana G., Beasley C., Landau S., Everall I.P. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder // *Cereb. Cortex.* 2002. V. 12. № 4. P. 386–394.
21. Dackis C.A., Gold M.S. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1985. V. 9. P. 467–469.
22. Davis M., Hitchcock J.M., Bowers M.B., Berridge C.W., Melia K.R., Roth R.H. Stress-induced activation of prefrontal cortex dopamine turnover: blockade by lesions of the amygdala // *Brain Res.* 1994. V. 664. № 1–2. P. 207–210.
23. Dowlatshahi D., MacQueen G.M., Wang J.E., Young L.T. Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression // *Lancet.* 1998. V. 352. P. 1754–1755.
24. Dremencov E., Newman M.E., Konor N., Blatman-Jan G., Schindler C.J., Overstreet D.H., Yadid G. Hyperfunctionality of serotonin-2C receptor-mediated inhibition of accumbal dopamine release in an animal model of depression is reversed by antidepressant treatment // *Neuropharmacology.* 2005. V. 48. № 1. P. 34–42.
25. Drevets W.C. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression // *Prog. Brain Res.* 2000. V. 126. P. 413–431.
26. Duman R.S., Nakagawa S., Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment // *Neuropsychopharmacology.* 2001. V. 25. P. 836–844.
27. Dunn A.J., Berridge C.W. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1990. V. 15. № 2. P. 71–100.
28. Elliott R., Sahakian B.J., Herrod J.J., Robbins T.W., Payke E.S. Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997. V. 63. № 1. P. 74–82.
29. Ellwart T., Rinck M., Becker E.S. Selective memory and memory deficits in depressed inpatients // *Depress. Anxiety.* 2003. V. 17. № 4. P. 197–206.
30. Espiritu D.A., Rashid H., Mast B.T., Fitzgerald J., Steinberg J., Lichtenberg P.A. Depression, cognitive impairment and function in Alzheimer's disease // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2001. V. 16. № 11. P. 1098–1103.
31. Fennig S., Mottes A., Richter-Levin G., Treves I., Levkovitz Y. Everyday memory and laboratory memory tests: general function predictors in schizophrenia and remitted depression // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2002. V. 190. № 10. P. 677–682.
32. Freis E.D. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine // *N. Engl. J. Med.* 1954. V. 251. P. 1006–1008.
33. Fuchs E., Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V. 12. P. 2211–2214.
34. Gerrits M.A.F.M., Petromilli P., Westenberg H.G.M., Di Chiara G., van Ree J.M. Decrease in basal dopamine levels in the nucleus accumbens shell during daily drug-seeking behaviour in rats // *Brain Res.* 2002. V. 924. P. 141–150.
35. Gray T.S., Bingaman E.W. The amygdala: corticotropin-releasing factor, steroids, and stress // *Crit. Rev. Neurobiol.* 1996. V. 10. № 2. P. 155–168.
36. Gray J.A., McNaughton N. *The Neuropsychology of Anxiety* // Second Edition. Oxford: Oxford Med. Publ., 2000. 424 p.
37. Gregus A., Wintink A.J., Davis A.C., Kalynchuk L.E. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats // *Behav. Brain Res.* 2005. V. 156. № 1. P. 105–114.
38. Gresch P.J., Sved A.F., Zigmond M.J., Finlay J.M. Local influence of endogenous norepinephrine on extracellular dopamine in rat medial prefrontal cortex // *J. Neurochem.* 1995. V. 65. № 1. P. 111–116.
39. Grigoryan G.A., Hodges H., Mitchell S., Sinden J., Gray J.A. 6-OHDA lesions of the Nucleus accumbens accentuate memory deficits in animals with lesions to the forebrain cholinergic projection system: effects of nicotine administration on learning and memory in the water maze // *Neurobiol. Learning and Memory.* 1996. V. 65. P. 135–153.
40. Grigoryan G.A., Mitchell S., Hodges H., Sinden J., Gray J.A. Are the cognitive enhancing effects of nicotine in the rats with lesion to the forebrain cholinergic projection system mediated by an interaction with the noradrenergic system? // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1994. V. 49. № 3. P. 511–521.
41. Heun R., Heun S. Risk factors of major depression in the elderly // *Eur. Psychiatry.* 2005. V. 20. № 3. P. 199–204.
42. Hong K.W., Lee W.S., Rhim B.Y. Role of central alpha 2-adrenoreceptors on the development of muricidal behavior in olfactory bulbectomized rats: effect of alpha 2-adrenoreceptor antagonists // *Physiol. Behav.* 1987. V. 39. P. 535–539.
43. Huether G., Zhou D., Ruther E. Long-term modulation of presynaptic serotonin input: experimentally induced changes in cortical serotonin transporter density, tryptophan hydroxylase and serotonin innervation density // *J. Neur. Trans.* 1997. V. 104. P. 993–1004.
44. Hui Z., Guang-Yu M., Chong-Tao X., Quan Y., Xiao-Hu X. Phenytoin reverses the chronic stress-induced impairment of memory consolidation for water maze training and depression of LTP in rat hippocampal CA1

- region, but does not affect motor activity // *Cogn. Brain Res.* 2005. V. 24. P. 380–385.
45. *Imaki T., Nahan J.L., Rivier C., Sawchenko P.E., Vale W.* Differential regulation of corticotropin-releasing factor mRNA in rat brain regions by glucocorticoids and stress // *J. Neurosci.* 1991. V. 11. № 3. P. 585–599.
 46. *Jahnes E., Muller D.J., Schulze T.G., Windermuth C., Cichon S., Ohlraun S., Fangerau H., Held T., Maier W., Propping P., Nothen M.M., Rietschel M.* Association study between two variants in the DOPA decarboxylase gene in bipolar and unipolar affective disorder // *Neuropsychiatric Genetics.* 2002. V. 114. № 5. P. 519–522.
 47. *Jay T.* Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms // *Progr. Neurobiol.* 2003. V. 69. P. 375–390.
 48. *Jay T.M., Rocher C., Hotte M., Naudon L., Gurden H., Spedding M.* Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses is impaired by loss of dopamine and stress: importance for psychiatric diseases // *Neurotox. Res.* 2004. V. 6. № 3. P. 233–244.
 49. *Joss J.D., Burton R.M., Keller C.A.* Memory loss in a patient treated with fluoxetine // *Ann. Pharmacother.* 2003. V. 37. № 12. P. 1800–1803.
 50. *Kalia M.* Neurobiological basis of depression: an update // *Metabolism Clin. and Exper.* 2005. V. 54. P. 24–27.
 51. *Keck M.E., Sartori S.B., Welt T., Muller M.B., Ohl F., Holsboer F., Landgraf R., Singewald N.* Differences in serotonergic neurotransmission between rats displaying high or low anxiety/depression-like behaviour: effects of chronic paroxetine treatment // *J. Neurochem.* 2005. V. 92. № 5. P. 1170–1179.
 52. *Koob G.F.* Neurobiology of addiction // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 909. P. 170–185.
 53. *Kuzis G., Sabe L., Tiberti C., Leiguarda R., Starkstein S.E.* Cognitive functions in major depression and Parkinson disease // *Arch. Neurol.* 1997. V. 54. № 8. P. 982–986.
 54. *Lara C.L., Dumais A., Rouleau G., Lesage A., Dumont M., Chawky N., Alda M., Benkelfat C., Turecki G.* STin2 variant and family history of suicide as significant predictors of suicide completion in major depression // *Biol. Psychiatry.* 2006. V. 59. № 2. P. 114–120.
 55. *MacQueen G.M., Campbell S., McEwen B.S., MacDonald K., Amano S., Joffe R.T.* Course of illness. Hippocampal function and hippocampal volume in major depression // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 1387–1392.
 56. *Maier S.F., Watkins L.R.* Stressor controllability and learned helplessness: The roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. V. 29. № 4–5. P. 829–841.
 57. *Mamalaki E., Kvetnansky R., Brady L.S., Gold P.W., Herkham M.* Repeated immobilization stress alters tyrosine hydroxylase, corticotropin-releasing hormone and corticosteroid receptor messenger ribonucleic acid levels in rat brain // *J. Neuroendocrinol.* 1992. V. 4. P. 689–699.
 58. *McEwen B.S.* Glucocorticoids, depression, mood disorders: structural remodeling in the brain // *Metabol. Clin. and Exper.* 2005. V. 54. P. 20–23.
 59. *McEwen B.S., Olie J.P.* Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine // *Mol. Psychiatry.* 2005. V. 10. № 6. P. 525–537.
 60. *McKittrick C.R., Magarinos A.M., Blanchard R.J., McEwen B.S., Sakai R.R.* Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin transporter sites // *Synapse.* 2000. V. 36. № 2. P. 85–94.
 61. *Meany M.J., Brake W., Gratton A.* Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? // *Psychoneuroendocrinology.* 2002. V. 27. № 1–2. P. 127–138.
 62. *Mega M.S., Cummings J.L., Fiorello T., Gornbein J.* The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease // *Neurology.* 1996. V. 46. № 1. P. 130–135.
 63. *Meltzer H.Y., Lowy M.T.* The serotonin hypothesis of depression // *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* / Ed. Meltzer H.Y. N.Y.: Raven Press, 1987. P. 513–526.
 64. *Naudon L., Jay T.M.* Opposite behaviours in the forced swimming test are linked to differences in spatial working memory performances in the rat // *Neuroscience.* 2005. V. 130. № 2. P. 285–293.
 65. *Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J., Eisch A.J., Gold S.J., Monteggia L.M.* Neurobiology of depression // *Neuron.* 2002. V. 34. № 1. P. 13–25.
 66. *Nibuya M., Morinobu S., Duman R.S.* Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. P. 7539–7547.
 67. *Patel J.G., Bartoszyk G.D., Edwards E., Ashby C.R., Jr.* The highly selective 5-hydroxytryptamine (5HT)_{2A} receptor antagonist, EMD 281014, significantly increases swimming and decreases immobility in male congenitally learned helpless rats in the forced swim test // *Synapse.* 2004. V. 52. № 1. P. 73–75.
 68. *Phillips A.G., Pfaus J.G., Blaha C.D.* Dopamine and motivated behavior: insights provided in vivo analysis // *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action* / Eds Willner P., Scueel-Kruger J. Chichester, UK: Wiley, 1991. P. 199–224.
 69. *Pliakas A.M., Carlson R.R., Neve R.L., Konradi C., Nestler E.J., Carlezon W.A.* Altered responsiveness to cocaine and increased immobility in the forced swim test associated with elevated CREB expression in the nucleus accumbens // *J. Neurosci.* 2001. V. 21. P. 7397–7403.
 70. *Polidori M.C., Menculini G., Senin U., Mecocci P.* Dementia, depression and parkinsonism: A frequent association in the elderly // *J. Alzheimers Dis.* 2001. V. 3. № 6. P. 553–562.
 71. *Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M.* Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments // *Eur. J. Pharmacol.* 1978. V. 47. № 4. P. 379–391.
 72. *Pryce C.R., Ruedi-Bettschen D., Dettling A.C., Weston A., Russig H., Ferger B., Feldon J.* Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depres-

- sion research // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. V. 29. № 4–5. P. 649–674.
73. Pryor J.C., Sulser F. Evolution of the monoamine hypothesis of depression // *Biological Aspects of Affective Disorders* / Eds Horton R.W., Katona C.L.E. N.Y.: Acad. Press, 1991. P. 77–94.
 74. Rajkowska G. Depression: what we can learn from post-mortem studies // *Neuroscientist*. 2003. V. 9. № 4. P. 273–284.
 75. Redmond A.M., Kelly J.P., Leonard B.E. Behavioral and neurochemical effects of dizocilpine in the olfactory bulbectomized rat model of depression // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997. V. 58. P. 355–359.
 76. Reid I.C., Stewart C.A. How antidepressants work // *Br. J. Psychol.* 2001. V. 178. P. 299–303.
 77. Rice F., Harold J.T., Thapar A. The link between depression in mothers and offspring: an extended twin analysis // *Behav. Genet.* 2005. V. 35. № 5. P. 565–577.
 78. Rocher C., Spedding M., Munoz C., Jay T.M. Acute stress-induced changes in hippocampal / prefrontal circuits in rats: effects of antidepressants // *Cereb. Cortex*. 2004. V. 14. № 2. P. 224–229.
 79. Rossetti Z.L., Hmaidan Y., Gessa G.L. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 1992. V. 221. P. 227–234.
 80. Salamone J.D., Cousins M.S., Snyder B.J. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997. V. 21. № 3. P. 341–359.
 81. Sullivan R.M., Gratton A. Relationships between stress-induced increases in medial prefrontal cortical dopamine and plasma corticosterone levels in rats: role of cerebral laterality // *Neuroscience*. 1998. V. 83. № 1. P. 81–91.
 82. Sapolsky R.M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000. V. 57. P. 925–935.
 83. Schultz W. Multiple reward signals in the brain // *Nat.Rev.Neurosci.* 2000. V. 1. P. 199–207.
 84. Sheline Y.I., Gabo M.H., Kraemer H.C. Untreated depression and hippocampal volume loss // *Am. J. Psychiatry*. 2003. V. 160. № 8. P. 1516–1518.
 85. Smagin G.N., Swiergiel A.H., Dunn A.J. Corticotropin-releasing factor administered into the locus coeruleus, but not the parabrachial nucleus, stimulates norepinephrine release in the prefrontal cortex // *Brain Res. Bull.* 1995. V. 36. P. 71–76.
 86. Smith M.A., Makino S., Kvetnansky R., Post R.M. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. P. 1768–1777.
 87. Song C., Leonard B.E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. V. 29. № 4–5. P. 627–647.
 88. Song C., Leonard B.E. The effects of olfactory bulbectomy in the rat, alone or in combination with antidepressants and endogenous factors, an immune function // *Hum.Psychopharmacol.* 1995. V. 10. P. 7–18.
 89. Stewart C., Jeffery K., Reid I. LTP-like synaptic efficacy changes following electroconvulsive stimulation // *Neuroreport*. 1994. V. 5. P. 1041–1044.
 90. Stewart C.A., Reid I.C. Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity // *Psychopharmacology*. 2000. V. 148. № 3. P. 217–223.
 91. Stewart R.J., Chen B., Dowlatchahi D., MacQueen G.M., Young L.T. Abnormalities in the camp signaling pathway in postmortem brain tissue from the Stanley Neuropathology Consortium // *Brain Res. Bull.* 2001. V. 55. P. 625–629.
 92. Sun M.-K., Alkon D.L. Induced depressive behavior impairs learning and memory in rats // *Neuroscience*. 2004. V. 129. № 1. P. 129–139.
 93. Sun M.-K., Alkon D.L. Dual effects of bryostatin-1 on spatial memory and depression // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. V. 512. № 1. P.43–51.
 94. Tzschentke T.M. The medial prefrontal cortex as a part of the brain reward system // *Amino Acids*. 2000. V. 19. № 1. P. 211–219.
 95. Uekermann J., Daum I., Peters S., Wiebel B., Przuntek H., Muller T. Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease // *Acta Neurol. Scand.* 2003. V. 107. № 5. P. 341–348.
 96. Vaidya V.A., Marek G.J., Aghajanian G.K., Duman R.S. 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex // *J.Neurosci.* 1997. V. 17. P. 2785–2795.
 97. Valentino R.J., Van Bockstaele E. Opposing regulation of the locus coeruleus by corticotropin-releasing factor and opioids. Potential for reciprocal interactions between stress and opioid sensitivity // *Psychopharmacology*. 2001. V. 158. P. 331–342.
 98. Yadid G., Overstreet D.H., Zangen A. Limbic dopaminergic adaptation to a stressful stimulus in a rat model of depression // *Brain Res.* 2001 V. 896. № 1–2. P. 43–47.
 99. You Z.B., Chen Y.O., Wise R.A. Dopamine and glutamate release in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rat following lateral hypothalamic self-stimulation // *Neuroscience*. 2001. V. 107. № 4. P. 629–639.
 100. Young L.T., Bakish D., Beaulieu S. The neurobiology of treatment response to antidepressants and mood stabilizing medications // *J. Psychiatry Neurosci.* 2002. V. 27. P. 260–265.