

УДК 575.191:616.895

**РОЛЬ BDNF В ФОРМИРОВАНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ****Вялова Н.М., Левчук Л.А.***ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail: Natarakitina@yandex.ru*

Депрессивные расстройства представляют серьезную социально-экономическую и медицинскую проблему современного общества. В представленном обзоре отражены современные взгляды зарубежных и отечественных ученых на роль мозгового нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в патогенезе депрессивных расстройств. Снижение экспрессии этого фактора после стрессорных воздействий, отмечаемое преимущественно в гиппокампе, и восстановление этого снижения длительным введением антидепрессантов явились основой к созданию нейротрофической гипотезы депрессии. BDNF-сигнализация имеет решающее значение в патофизиологии депрессии и в механизме действия антидепрессантов. Представлены новые данные об оценке влияния полиморфизма гена, кодирующего мозговой нейротрофический фактор (BDNF), на стрессовые события и формирование аффективной патологии. В последние годы BDNF выдвигается одним из биомаркеров ответа на терапию антидепрессантами.

**Ключевые слова:** BDNF, депрессивные расстройства**THE ROLE OF BDNF IN THE DEVELOPMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS****Vyalova N.M., Levchuk L.A.***Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, e-mail: Natarakitina@yandex.ru*

Depressive disorders are serious socio-economic and health problem of the modern society. Modern views of foreign and domestic scientists about the role of brain-derived neurotrophic factor brain (BDNF) in the pathogenesis of depressive disorders are presented in this review. Decrease in the expression of this factor after the stress effects were primarily in the hippocampus, and recovery of this decline after long-term treatment with antidepressants were the basis for the creation of neurotrophic hypothesis of depression. BDNF signaling is crucial in the pathophysiology of depression and in the mechanism of action of antidepressants. New data on the assessment of the effect of the polymorphism of the gene encoding BDNF, to stressful events and the formation of affective disorders are presented. In recent years BDNF nominated one of the biomarkers of response to antidepressant treatment.

**Keywords:** BDNF, depressive disorders

Депрессивные расстройства представляют серьезную социально-экономическую и медицинскую проблему современного общества [13, 47]. Частота встречаемости данной патологии в общей популяции составляет 5–20% [7]. Несмотря на интенсивные исследования, причины, индуцирующие развитие этого расстройства, а также пути его формирования остаются неясными [1, 12]. В настоящее время известен ряд нейробиологических аномалий, связанных с развитием депрессивных расстройств: нарушение баланса активности серотонин- и глутаматергических систем головного мозга, нейрогормональные нарушения, касающиеся в первую очередь функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы; иммунологические нарушения, структурно-функциональные изменения в лимбической системе мозга, снижение объема гиппокампа и т.д. [2, 3, 4, 8, 9, 10, 14]. Усиление апоптоза при невротических связанных со стрессом расстройствах и при депрессии, нарушение нейрональной киназной регуляции и угнетение нейрогенеза привлекли внимание к факторам, регулирующим эти процессы [6, 11, 41, 43].

Исследование механизмов индуцированной стрессом психопатологии на

животных моделях показало, что стресс, провоцирующий у грызунов развитие депрессивноподобного состояния, может сопровождаться нейропластическими изменениями, включающими угнетение нейрогенеза в гиппокампе [35]. Вероятно, эти эффекты стресса на мозг являются одной из причин наблюдаемого у некоторых депрессивных больных уменьшения объемов ряда отделов мозга (гиппокамп, кора и миндалина) [20]. Отмечаемое преимущественно в гиппокампе снижение экспрессии этого фактора после стресса и ее восстановление длительным введением антидепрессантов привели к созданию нейротрофической гипотезы депрессии [23], согласно которой изменение уровня мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) является ключевым механизмом формирования и терапии этой психопатологии. Проведенные исследования показали, что депрессия приводит к нарушениям нейропластичности, что, возможно, служит основой для хронизации процесса и развития когнитивного дефицита [15].

BDNF – это белок с молекулярной массой 13 кДа, который принадлежит к классу цитокинов, семейству факторов роста

и подсемейству нейротрофинов; выявляется в глиальных и преимущественно в нейрональных клетках. Впервые этот фактор был описан в 1987 г. [17]. BDNF играет важную роль в развитии и функционировании ЦНС и имеет существенное значение в развитии ее различных патологических состояний. Основная функция данного белка в организме заключается в поддержке выживания нейронов, их росте и формировании новых синапсов. Повышение его активности, наблюдаемое у лиц с депрессией, проходящих психотерапию или фармакотерапию, коррелирует с улучшением памяти и обучения и с редукцией симптомов этого расстройства. Установлено, что BDNF обладает выраженными нейрозащитными свойствами, угнетает клеточный апоптоз [27, 34], препятствует гибели нейронов [26, 29, 31, 40, 45] и стимулирует рост холинергических нервных волокон [32]. Нейротрофические факторы регулируют структурную, синаптическую и морфологическую пластичность для модулирования интенсивности или количества синаптических связей и нейротрансмиссии [39, 44]. Таким образом, патологические изменения системы нейротрофического фактора могут не только привести к дефектам нервной регенерации и, следовательно, к структурным аномалиям в головном мозге, но также могут снизить нейронную пластичность и ослабить способность человека адаптироваться к кризисным ситуациям [24].

Считается, что BDNF тесно сопряжен с депрессией и стрессом, точные механизмы стресс-индуцированного снижения регуляторной функции BDNF неизвестны [18]. Этот цитокин принимает участие в росте нервных клеток, формировании новых синапсов и их модификации через стимулирование генов, вовлеченных в регуляцию уровня серотонина [28, 33, 38]. Кроме того, существует и обратная связь – стимуляция серотониновых рецепторов приводит к активации экспрессии гена BDNF. В процессе развития мозга именно этот циклический процесс играет одну из главных ролей в выживании, синаптической пластичности и росте серотониновых нейронов. Нарушение в его регуляции может привести к структурным и функциональным изменениям в участках мозга, ответственных за эмоциональное состояние [49]. У пациентов с депрессией отмечена высокая частота встречаемости полиморфизма гена, кодирующего BDNF. По результатам функциональной МРТ изменения в этом гене замечены также у лиц без депрессии с гиперактивацией зон мозга, ответственных за сильные негативные эмоциональные переживания [48].

Группа ученых из Великобритании во главе с доктором Джорджиной Хозанг (Georgina Hosang) провели оценку влияния полиморфизма гена, кодирующего BDNF, на стрессовые события. Вариации в последовательности генов BDNF, по данным научных работ, также могут привести и к уязвимости к стрессу. В целом метаанализ продемонстрировал достоверную взаимосвязь между стрессовыми событиями и вариантом гена BDNF Val66Met у лиц с депрессией. После стандартизации по типу стресса достоверная взаимосвязь не подтвердилась лишь для стрессовых событий, пережитых в детстве [30]. Показано, что стресс снижает экспрессию BDNF в гиппокампе посредством активации 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов [47]. Предполагают, что стресс, пережитый в детстве, коррелирует с коротким аллелем 5-HTTLPR [8], в то время как стрессовые события во взрослой жизни – с Met-вариантом BDNF при депрессии. Полученные результаты, по мнению ученых, свидетельствуют о том, что лица с генетической «уязвимостью» к негативному опыту – носители варианта BDNF Val66Met, могут получить дополнительные преимущества в отношении снижения риска депрессии от позитивного окружения и избегания стресса.

Также авторы отмечают, что ген BDNF может содержать внушительное число полиморфизмов, которые также могут быть задействованы в формировании депрессии при неблагоприятных условиях внешней среды [30]. Ген BDNF локализован на хромосоме 11p13 и кодирует предшественник пептида pro-BDNF [42]. Все нейротрофины, в том числе BDNF, синтезируются, как предшественники, про-нейротрофины, которые претерпевают посттрансляционную модификацию перед тем как стать зрелым гомодимерным белком. Pro-BDNF производится в эндоплазматическом ретикулуме, который аккумулируется в транс-Гольджи сети через аппарат Гольджи. Было высказано предположение, что pro-BDNF связывает сортилин в аппарате Гольджи, что обеспечивает правильное формирование зрелого домена. Зрелые домены BDNF связываются с карбоксипептидазой E, тем самым обеспечивая сортировку для контролируемого формирования BDNF [36]. Замещение валина (Val) на метионин (Met) в кодоне 66 в продоме ухудшает эту сортировку BDNF [25]. Pro-BDNF является основной формой нейротрофинов.

Вследствие того, что стресс и депрессия являются одними из факторов, приводящими к самоубийству, в последнее время ряд исследований попытались выяснить роль BDNF в суицидальном поведении. Эти ис-

следования, хотя и в зачаточном состоянии, обеспечивают полную поддержку идеи, что нарушения в BDNF могут быть важным, существенным фактором в суицидальном поведении. Недавно было обнаружено, что полиморфизм в BDNF гене ассоциирован с повышенным суицидальным риском [50].

Кроме того, BDNF является одним из кандидатов на роль биомаркера ответа на терапию антидепрессантами [16]. Это связано с тем, что, во-первых, этот цитокин синтезируется как в мозге, так и клетками других органов, во-вторых, множественные исследования показывают снижение уровня этого вещества при формировании депрессии и повышение – при лечении, и, в-третьих, уровень BDNF прямо коррелирует со степенью улучшения состояния пациента, оцененного с помощью шкалы Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale) [19, 21]. Таким образом, раннее изменение концентрации BDNF в плазме в начале терапии может предсказать эффективность всего курса лечения [37]. Доказано, что деструктивные процессы, отмечающиеся на фоне аффективных расстройств, являются частично обратимыми на фоне терапии нейротрофическими и нейропротективными препаратами [5]. Длительная терапия антидепрессантами повышает экспрессию BDNF в гиппокампальных и корковых нейронах и может предотвращать стресс-индуцированное снижение экспрессии BDNF [22].

Таким образом, экспериментальные, доклинические и клинические исследования показывают, что депрессия может быть связана с невозможностью нейронных систем проявлять адаптивную пластичность. Учитывая роль BDNF и его родственных рецепторов в нервной и структурной пластичности и то что депрессия и антидепрессанты оказывают противоположные действия на BDNF, очевидно, что BDNF-сигнализация имеет решающее значение в патофизиологии депрессии и в механизме действия антидепрессантов.

*Обзор написан в рамках выполнения грантов РФФИ (проекты № 14-04-01157 и № 14-04-31925) и гранта Президента РФ № 14.120.14.3854-МК.*

### Список литературы

1. Биологические и клиничко-социальные механизмы развития аффективных расстройств (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) / Е.Д. Счастливый, А.В. Семке, Л.Д. Размазова и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 5 (80). – С. 18–27.
2. Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2013. – 104 с.
3. Иванова С.А. Психонейроиммуномодуляция в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств. Автореферат диссертации на соискание ученой степени док-

тора медицинских наук / Научно-исследовательский институт психического здоровья СО РАМН. – Томск, 2000.

4. Иванова С.А. Роль киназы гликогенинсинтазы-3В в патогенезе психических расстройств / С.А. Иванова И.С. Лосенков Н.А. Бохан Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 6. – С. 93–100.

5. Изнак А.Ф. Роль нейрональной пластичности в патогенезе и терапии аффективных расстройств. Энциклопедия депрессий // Человек и лекарство: XII Российский национальный конгресс. – М.: 2005. – С. 2–4.

6. Изучение ассоциации полиморфизмов гена PIP5K2A с депрессивными расстройствами / Н.М. Вялова, О.Ю. Федоренко, И.С. Лосенков, Г.Г. Симуткин, С. А. Иванова, Н.А. Бохан // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12 (часть 1). – С. 107–110.

7. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.

8. Левчук Л.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (Обзор литературы) / Л.А. Левчук, М.В. Шмиголь, С.А. Иванова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 2. – С. 75–79.

9. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на примере невротических расстройств): методические рекомендации / С.А. Иванова, Е.В. Гуткевич, В.Я. Семке, Л.А. Ядрова, Н.М. Ракитина, О.Э. Перчаткина, Е.М. Епанчинцева. – Томск, 2006. – 33 с.

10. Психосоциальные и биологические факторы психической дезадаптации (на модели невротических расстройств) / В.Я. Семке, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова. – Томск, 2008. – 204 с.

11. Содержание белков AKT1/GSK-3 $\beta$ -сигнального пути в мононуклеарах периферической крови у больных с аффективными расстройствами / И.С. Лосенков, С.А. Иванова, Н.М. Вялова, Г.Г. Симуткин, Н.А. Бохан // Нейрохимия. – 2014. – Т. 31, № 3. – С. 240–245.

12. Тиганов А.С. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии / А.С. Тиганов, Г.И. Копейко, О.С. Брусов, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 11. – С. 65–72.

13. Типология, конституционально-биологические и клинико-динамические характеристики кризисных состояний при пограничных нервно-психических расстройствах / М.М. Аксенов, В.Я. Семке, М.Ф. Белокрылова и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 5. – С. 9–15.

14. Узбеков М.Г. Нейрохимические аспекты взаимосвязи моноаминергических и гормональной систем в патогенезе тревожной депрессии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15. – № 2. – С. 108–110.

15. Шмиголь М.В. Исследование полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора у лиц с депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.В. Шмиголь, Л.А. Левчук, Е.В. Лебедева, Г.Г. Симуткин, Т.Н. Сергиенко, С.А. Иванова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 388–392.

16. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers // A.L. Lopresti, G.L. Maker, S.D. Hood, P.D. Drummond // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2014. – Vol. 48. – P. 102–111.

17. Barde Y.A. Brain derived neurotrophic factor / Y.A. Barde et al. // Prog. Brain Res. – 1987. – Vol. 71. – P. 185–189.

18. Bondy B. Pathophysiology of depression / B. Bondy // Dialogues in clinical neuroscience. – 2002. – Vol. 4. – № 1. – P. 7–20.

19. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders / A.E. Autry, L.M. Monteggia // Pharmacol. Rev. – 2012. – Vol. 64(2). – P. 238–258.

20. Bremner J.D. Hippocampal volume reduction in major depression / J.D. Bremner, M. Narayan, E.R. Anderson, L.H. Staib, H.L. Miller, D.S. Charney // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157(1). – P. 115–118.

21. Castrén E. Neurotrophins and psychiatric disorders / E. Castrén // Handb. Exp. Pharmacol. – 2014. – Vol. 220. – P. 461–479.

22. D'Sa C. Antidepressants and neuroplasticity / C. D'Sa, R.S. Duman // Bipolar Disord. – 2002. – Vol. 4. – № 3. – P. 183–194.

23. Duman R.S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity // Eur Psychiatry. – 2002. – Vol. 3. – P. 306–310.

24. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2009. – Vol. 5. – P. 433–449.
25. Egan M.F. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / M.F. Egan, M. Kojima, J.H. Callicott et al. // *Cell*. – 2003. – Vol. 112. – P. 144–145.
26. Endres M. Stroke damage in mice after knocking the neurotrophin-4 gene into the brain-derived neurotrophic factor locus / M. Endres et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2003. – Vol. 23. – P. 150–153.
27. Garrido R. Nicotine upregulates expression of neurotrophic factors and attenuates apoptosis of spinal cord neurons / R. Garrido, M. Toborek // *J. Neurochem.* – 2003. – Vol. 85. – P. 26.
28. Hall J. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning / J. Hall, K. L. Thomas, B.J. Everitt // *Nat. Neurosci.* – 2002. – Vol. 3. – № 6. – P. 533–535.
29. Hock C. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas / C. Hock et al. // *Arch. Neurol.* – 2000. – Vol. 57. – P. 846–851.
30. Hosang G.H. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis / G.H. Hosang, C. Shiles, K.E. Tansey et al. // *BMC Medicine*. – 2014. – Vol. 12. – P. 7.
31. Ikeda O. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on compression-induced spinal cord injury: BDNF attenuates downregulation of superoxide dismutase expression and promotes up-regulation of myelin basic protein expression / O. Ikeda et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2002. – Vol. 61. – P. 142–153.
32. Jakeman L.B. Brain-derived neurotrophic factor stimulates hindlimb stepping and sprouting of cholinergic fibers after spinal cord injury / L.B. Jakeman et al. // *Exp. Neurol.* – 1998. – Vol. 154. – P. 170–184.
33. Jovanovic J.N. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release / J.N. Jovanovic et al. // *Nat. Neurosci.* – 2000. – Vol. 3. – № 4. – P. 323–329.
34. Koda M. Brain-derived neurotrophic factor suppresses delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats / M. Koda et al. // *J. Neurotrauma*. – 2002. – Vol. 19. – P. 777–785.
35. Koponen E. Enhanced BDNF signaling is associated with an antidepressant-like behavioral response and changes in brain monoamines / E. Koponen, T. Rantamäki, V. Voikar, T. Saarelainen, E. MacDonald, E. Castrén // *Cell Mol Neurobiol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 973–980.
36. Lu B. The yin and yang of neurotrophin action / B. Lu, P.T. Pang, N.H. Woo // *Nat Rev Neurosci.* – 2005. – Vol. 6. – P. 603–614.
37. MacQueen G.M. Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder / G.M. MacQueen // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2009. – Vol. 34. – № 5. – P. 343–349.
38. Martinowich K. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders / K. Martinowich, B. Lu // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33. – № 1. – P. 73–83.
39. McAllister A.K. Neurotrophins and synaptic plasticity / A.K. McAllister, L.C. Katz, D.C. Lo // *Annu Rev Neurosci.* – 1999. – Vol. 22. – P. 295–318.
40. Murer M.G. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease / M.G. Murer, Q. Yan, R. Raisman-Vozari // *Prog. Neurobiol.* – 2001. – Vol. 63. – P. 71–124.
41. PIP5K2A-dependent regulation of excitatory amino acid transporter EAAT3 / O. Fedorenko, C. Tang, M. Sopjani, M. Föller, E. M. Gehring, N. Strutz-Seebohm, O.N. Ureche, F. Lang, G. Seebohm, S. Ivanova, A. Semke, U.E. Lang // *Psychopharmacology*. – 2009. – V. 206, № 3. – P. 429–435.
42. Seidah N.G. Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3 and BDNF by the mammalian proprotein convertases / N.G. Seidah, S. Benjannet, S. Pareek, M. Chrétien, R.A. Murphy // *FEBS Lett.* – 1996. – Vol. 379. – P. 247–250.
43. Signs of apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression / S.A. Ivanova, V.Ya. Semke, T.P. Vetlugina, N.M. Rakitina, T.A. Kudyakova, G.G. Simutkin // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2007. – T. 37, – № 5. – P. 527–530.
44. Thoenen H. Neurotrophins and activity-dependent plasticity / H. Thoenen // *Prog Brain Res.* – 2000. – Vol. 128. – P. 183–191.
45. Tokumine J. Changes in spinal GDNF, BDNF, and NT-3 expression after transient spinal cord ischemia in the rat / J. Tokumine et al. // *J. Neurosci. Res.* – 2003. – Vol. 74. – P. 552–561.
46. Untsun T.B. // *Mental illness in general health care: an international study* / T.B. Untsun, N. Sartorius // John Wiley and Sons, 1995. – 398 p.
47. Vaidya V.A. Role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the down regulation of BDNF by stress / V.A. Vaidya, R.Z. Terwilliger, R.S. Duman // *Neurosci Lett.* – 1999. – Vol. 287. – P. 1–4.
48. Wang L. Impact of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR polymorphism variants on neural substrates related to sadness and executive function / L. Wang et al. // *Genes. Brain Behav.* – 2012. – Vol. 11. – № 3. – P. 352–359.
49. Wayne D.C. Neuroplasticity in mood disorders. Dialogues in clinical neuroscience / D.C. Wayne // *Neuroplasticity*. – 2004. – Vol. 6. – P. 199–216.
50. Xiao Z. Interaction between CRHR1 and BDNF genes increases the risk of recurrent major depressive disorder in Chinese population / Z. Xiao et al. // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – № 12. – P. 728–733.

## References

1. Биологические и клинико-социальные механизмы развития аффективных расстройств (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) / E.D. Schastnyiy, A.V. Semke, L.D. Razmazova i dr. // *Sibirskiy vestnik psixiatrii i narkologii*. 2013. no. 5 (80), pp. 18–27.
2. Bohan N.A., Ivanova S.A., Levchuk L.A. Serotoninovaya sistema v modulyatsii depressivnogo i addiktivnogo povedeniya. Tomsk: Izd-vo «Ivan Fedorov», 2013. 104 p.
3. Ivanova S.A. Psihoneuroimmunomodulyatsiya v klinike i terapii nevroticheskikh i aффективnykh rasstroystv. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni doktora meditsinskih nauk / Nauchno-issledovatel'skiy institut psicheskogo zdorov'ya SO RAMN. Tomsk, 2000.
4. Ivanova S.A. Rol' kinazy' glikogensintazy'-3B v patogeneze psixicheskikh rasstroystv / S.A. Ivanova, I.S. Losenkov N.A. Boxan Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2014.6. pp. 93–100.
5. Iznak A.F. Rol' neyronal'noj plastichnosti v patogeneze i terapii aффективny'x rasstroystv. E'nciklopediya depressij / A.F. Iznak // XII Rossijskij nacional'ny'j kongress «Chelovek i lekarstvo». M.: 2005. pp. 2–4.
6. Izuchenie associacii polimorfizmov gena PIP5K2A s depressivny'mi rasstroystvami / N.M. Vyalova, O.Yu. Fedorenko, I.S. Losenkov, G.G. Simutkin, S.A. Ivanova, N.A. Boxan // *Fundamental'ny'e issledovaniya*. 2013.12 (chast' 1). pp. 107–110
7. Krasnov V.N. // *Rasstroystva aффекtivnogo spektra*. M.: Prakticheskaya medicina, 2011. 432 p.
8. Levchuk L.A. Serotoninergicheskaya sistema v patogeneze i terapii depressivny'x rasstroystv (Obzor literatury') / L.A. Levchuk, M.V. Shmigol', S.A. Ivanova // *Sibirskiy vestnik psixiatrii i narkologii*. 2012.2. pp. 75–79.
9. Metodologicheskie podxody' k ocenke biologicheskikh faktorov psixicheskoy dezadaptacii (na primere nevroticheskikh rasstroystv): metodicheskie rekomendacii / S.A. Ivanova, E.V. Gutkevich, V.Ya. Semke, L.A. Ryadovaya, N.M. Rakitina, O.E'. Perchatkina, E.M. Epanchinceva. Tomsk, 2006. 33 p.
10. Psixosocial'ny'e i biologicheskije faktory' psixicheskoy dezadaptacii (na modeli nevroticheskikh rasstroystv) / V.Ya. Semke, E.V. Gutkevich, S.A. Ivanova. Tomsk, 2008. 204 p.
11. Soderzhanie belkov AKT1/GSK-3β-signal'nogo puti v mononuklearax perifericheskoy krovi u bol'ny'x s aффективny'mi rasstroystvami / I.S. Losenkov, S.A. Ivanova, N.M. Vyalova, G.G. Simutkin, N.A. Boxan // *Nejroximiya*. 2014. T. 31,3. pp. 240–245.
12. Tiganov A.S. Novoe v issledovanii patogeneza i terapii e'ndogennoj depressii / A.S. Tiganov, G.I. Kopejko, O.S. Brusov, T.P. Klyushnik // *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. C. pp. Korsakova*. 2012. T. 112.11. pp. 65–72.

13. Tipologiya, konstitucional'no-biologicheskije i kliniko-dinamicheskie karakteristiki krizisny'x sostojanij pri pogranichny'x nervno-psichicheskix rasstrojstvax / M.M. Aksenov, V.Ya. Semke, M.F. Belokry'lova i dr. // Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii. 2009.5. pp. 9–15.
14. Uzbekov M.G. Nejroximicheskie aspekty' vzaimosvyazi monoaminogicheskix i gormonal'noj sistem v patogeneze trevozhnoj depressii / Uzbekov M.G. // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. 2005. T. 15.2. pp. 108–110.
15. Shmigol' M.V. Issledovanie polimorfizma gena mozgovogo nejrotroficheskogo faktora u lic s depressivny'mi i komorbidny'mi serdechno-sosudisty'mi zabolevanijami / M.V. Shmigol', L.A. Levchuk, E.V. Lebedeva, G.G. Simutkin, T.N. Sergienko, S.A. Ivanova // Fundamental'ny'e issledovaniya. 2012.5. pp. 388–392.
16. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers // A.L. Lopresti, G.L. Maker, S.D. Hood, P.D. Drummond // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2014. Vol. 48. pp. 102–111.
17. Barde Y.A. Brain derived neurotrophic factor / Y.A. Barde et al. // Prog. Brain Res. 1987. Vol. 71. pp. 185–189.
18. Bondy B. Pathophysiology of depression / B. Bondy // Dialogues in clinical neuroscience. 2002. Vol. 4.1. pp. 7–20.
19. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders / A.E. Autry, L.M. Monteggia // Pharmacol. Rev. 2012. Vol. 64(2). pp. 238–258.
20. Bremner J.D. Hippocampal volume reduction in major depression / J.D. Bremner, M. Narayan, E.R. Anderson, L.H. Staib, H.L. Miller, D.S. Charney // Am J Psychiatry. 2000. Vol. 157(1). pp. 115–118.
21. Castrén E Neurotrophins and psychiatric disorders / E. Castrén // Handb. Exp. Pharmacol. 2014. Vol. 220. pp. 461–479.
22. D'Sa C. Antidepressants and neuroplasticity / C. D'Sa, R.S. Duman // Bipolar Disord. 2002. Vol. 4.3. pp. 183–194.
23. Duman R.S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity / R.S. Duman // Eur Psychiatry. 2002. Vol. 3. pp. 306–310.
24. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide / Y. Dwivedi // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2009. Vol. 5. pp. 433–449.
25. Egan M.F. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / M.F. Egan, M. Kojima, J.H. Callicott et al. // Cell. 2003. Vol. 112. pp. 144–145.
26. Endres M. Stroke damage in mice after knocking the neurotrophin-4 gene into the brain-derived neurotrophic factor locus / M. Endres et al. // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2003. Vol. 23. pp. 150–153.
27. Garrido R. Nicotine upregulates expression of neurotrophic factors and attenuates apoptosis of spinal cord neurons / R. Garrido, M. Toborek // J. Neurochem. 2003. Vol. 85. pp. 26.
28. Hall J. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning / J. Hall, K.L. Thomas, B.J. Everitt // Nat. Neurosci. 2002. Vol. 3.6. pp. 533–535.
29. Hock C. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas / C. Hock et al. // Arch. Neurol. 2000. Vol. 57. pp. 846–851.
30. Hosang G.H. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis / G.H. Hosang, C. Shiles, K.E. Tansey et al. // BMC Medicine. 2014. Vol. 12. pp. 7.
31. Ikeda O. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on compression-induced spinal cord injury: BDNF attenuates downregulation of superoxide dismutase expression and promotes up-regulation of myelin basic protein expression / O. Ikeda et al. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2002. Vol. 61. pp. 142–153.
32. Jakeman L.B. Brain-derived neurotrophic factor stimulates hindlimb stepping and sprouting of cholinergic fibers after spinal cord injury / L.B. Jakeman et al. // Exp. Neurol. 1998. Vol. 154. pp. 170–184.
33. Jovanovic J.N. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release / J.N. Jovanovic et al. // Nat. Neurosci. 2000. Vol. 3.4. pp. 323–329.
34. Koda M. Brain-derived neurotrophic factor suppresses delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats / M. Koda et al. // J. Neurotrauma. 2002. Vol. 19. pp. 777–785.
35. Koponen E. Enhanced BDNF signaling is associated with an antidepressant-like behavioral response and changes in brain monoamines / E. Koponen, T. Rantamäki, V. Voikar, T. Saarelainen, E. MacDonald, E. Castrén // Cell Mol Neurobiol. 2005. Vol. 6. P. 973–980.
36. Lu B. The yin and yang of neurotrophin action / B. Lu, P.T. Pang, N.H. Woo // Nat Rev Neurosci. 2005. Vol. 6. p. 603–614.
37. MacQueen G.M. Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder / G.M. MacQueen // J. Psychiatry Neurosci. 2009. Vol. 34.5. p. 343–349.
38. Martinowich K. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders / K. Martinowich, B. Lu // Neuropsychopharmacology. 2008. Vol. 33.1. pp. 73–83.
39. McAllister A.K. Neurotrophins and synaptic plasticity / A.K. McAllister, L.C. Katz, D.C. Lo // Annu Rev Neurosci. 1999. Vol. 22. pp. 295–318.
40. Murer M.G. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease / M.G. Murer, Q. Yan, R. Raisman-Vozari // Prog. Neurobiol. 2001. Vol. 63. pp. 71–124.
41. PIP5K2A-dependent regulation of excitatory amino acid transporter EAAT3 / O. Fedorenko, C. Tang, M. Sopjani, M. Föllner, E. M. Gehring, N. Strutz-Seebohm, O.N. Ureche, F. Lang, G. Seebohm, pp. Ivanova, A. Semke, U.E. Lang // Psychopharmacology. 2009. Vol. 206,3. pp. 429–435.
42. Seidah N.G. Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3 and BDNF by the mammalian proprotein convertases / N.G. Seidah, pp. Benjannet, pp. Pareek, M. Chrétien, R.A. Murphy // FEBS Lett. 1996. Vol. 379. pp. 247–250.
43. Signs of apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression / S.A. Ivanova, V.Ya. Semke, T.P. Vetlugina, N.M. Rakitina, T.A. Kudyakova, G.G. Simutkin // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2007. T. 37,5. pp. 527–530.
44. Thoenen H. Neurotrophins and activity-dependent plasticity / H. Thoenen // Prog Brain Res. 2000. Vol. 128. pp. 183–191.
45. Tokumine J. Changes in spinal GDNF, BDNF, and NT-3 expression after transient spinal cord ischemia in the rat / J. Tokumine et al. // J. Neurosci. Res. 2003. Vol. 74. P. 552–561.
46. Untsun T.B. // Mental illness in general health care: an international study / T.B. Untsun, N. Sartorius // John Wiley and Sons, 1995. 398 p.
47. Vaidya V.A. Role of 5-HT2A receptors in the down regulation of BDNF by stress / V.A. Vaidya, R.Z. Terwilliger, R.S. Duman // Neurosci Lett. 1999. Vol. 287. pp. 1–4.
48. Wang L. Impact of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR polymorphism variants on neural substrates related to sadness and executive function / L. Wang et al. // Genes. Brain Behav. 2012. Vol. 11.3. pp. 352–359.
49. Wayne D.C. Neuroplasticity in mood disorders. Dialogues in clinical neuroscience / D.C. Wayne // Neuroplasticity. 2004. Vol. 6. pp. 199–216.
50. Xiao Z. Interaction between CRHR1 and BDNF genes increases the risk of recurrent major depressive disorder in Chinese population / Z. Xiao et al. // PLoS One. 2011. Vol. 6.12. pp. 728–733.

**Рецензенты:**

Семке А.В., д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск;

Невидимова Т.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 07.10.2014.