



УДК 591.51:612.82:615.537

І. І. Абрамець

КОРТИКОСТЕРОЇДНИЙ НЕЙРОДИСТРОФІЧНИЙ КОМПОНЕНТ У ПАТОГЕНЕЗІ ДЕПРЕСІЇ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Депресія належить до класичних хвороб цивілізації і посідає досить значне місце в загальній структурі захворювань. За даними експертів ВООЗ, щороку діагноз депресії визначають у 200 млн осіб, і цей показник має виразну тенденцію до зростання. Кожна восьма людина хоча б раз у житті має потребу в проведенні специфічної антидепресивної терапії. Дві третини хворих на депресію схильні до суїцидальних спроб, і 10–15 % з них реалізують суїцид [1].

Існує безліч клінічних форм депресії. До них зараховують велику (меланхолійну чи ендогенну), психотичну, реактивну, атипичну депресію та дистимію. Першим двом формам депресії притаманні виражені суб'єктивні симптоми; трьом наступним — помірно виражена симптоматика. Відповідно до діагностичного і статистичного мануалів (DSM IV, 2000), основні симптоми великої депресії — пригнічений настрій, дратівливість, погане самопочуття, відчуття безпорадності й безнадійності, неможливість зосередитися і продуктивно мислити, безсоння чи гіперсомнія, зниження чи підвищення апетиту, втрата чи збільшення маси, зниження життєвої енергії, підвищена втома чи ажитація, нав'язливі думки про смерть і суїцидальні спроби [2]. Така строката клінічна картина захворювання свідчить про те, що при депресії є без-

ліч локусів ушкодження головного мозку на відміну від синдрому Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу.

Психіатри вважають, що в основі депресії лежать компенсаторні реакції головного мозку, які виникають при хронічному впливі тривоги. Викликані тривогою розлади призводять до порушення обробки інформації, що надходить у мозок. Існують два шляхи компенсації цих порушень: активація діяльності мозку, або, навпаки, загальне зниження психічної активності, тобто обмеження інформації, що надходить у мозок, та її емоційне знецінювання. Ймовірніше, що в основі психічної депресії лежить загальне уповільнення процесів життєдіяльності й обробки інформації, і ця втрата життєвих сил, психічного тону проявляється різким зниженням настрою, що має вітальний характер [3].

Відкриття клінічної антидепресивної активності іпроніазиду та іміпраміну і подальше виявлення здатності пригнічувати активність моноаміноксидаз з допомогою іпроніазиду, а іміпраміну — пригнічувати процеси нейронального поглинання норадреналіну (НА) і серотоніну (СТ) дозволило сформулювати моноамінергічні гіпотези патогенезу депресивних станів [4; 5]. Однак за минулі 50 років значного прогресу в галузі антидепресантів не відбулося. Дійсно, навіть віднос-

но нові антидепресанти — селективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів — мають той самий механізм дії, що й родоначальники групи. Відсутність прогресу частково пов'язують з тим, що виробники антидепресантів щорічно мають прибуток понад 10 млрд у. о. від їхнього продажу [2].

Біохімічні дослідження показали, що при інтенсивному емоційному стресі, який призводить до розвитку реактивної депресії, спостерігається зниження активності дофамін-бета-гідроксилази — кінцевого ферменту в ланцюгу біосинтезу НА; у хворих з ендогенною депресією зниження активності цього ферменту виявлено навіть у стадії ремісії [3]. З допомогою радіолігандних методів дослідження було встановлено, що систематичне введення антидепресантів різних груп протягом 2–3 тиж викликало зменшення кількості бета-адренорецепторів у мембранах нейронів передньомозкових структур експериментальних тварин на 20–50 % [6; 7]. Те, що розвиток за часом гіпосенситивності центральних бета-адренорецепторів збігався з латентним періодом терапевтичної дії антидепресантів, дозволило зробити висновок про те, що в основі терапевтичної дії антидепресантів лежить викликана ними десенситизація центральних бета-адренорецепторів.



зміни секреції ГК у процесі цілеспрямованої діяльності, при виконанні різної складності поведінкових актів. Нарешті, третій рівень регуляції включає нейрони стовбура мозку — НА-ергічні нейрони блакитної плями та СТ-ергічні нейрони ядер шва. Активація РГ у цих структурах підвищує активність НА- і СТ-ергічних нейронів і вплив цих структур на вентральний гіпокамп, префронтальну кору, гіпоталамус [10]. Ймовірно, третій рівень регуляції забезпечує адаптацію організму до гострих і хронічних впливів, що збуджують, у першу чергу стресогенних факторів. Однак конкретні механізми, за допомогою яких активовані РГ змінюють функції нейронів центральних регуляторних систем і, зрештою, секрецію ГК, вивчені недостатньо.

За сучасними уявленнями, чутливі до ГК клітини, у тому числі й нейрони, містять до 10 000 РГ, кожний з яких може зв'язувати 1 молекулу кортикостероїдів із $K_c \sim 10^{-8}$ – 10^{-9} М/л. Глобулярними білками є РГ, що містять до 800 амінокислотних залишків. У них виділяють три домени: стероїд-зв'язувальний, розташований у С-кінці молекули, ДНК-зв'язувальний, що займає центральну ділянку, і N — термінальна частина молекули. Регуляторну функцію виконує РГ.

Регуляторна ділянка молекули РГ забезпечує зв'язування РГ із цитозольними білками і факторами, що впливають на транслокацію РГ у ядро клітин. Зокрема, у цій ділянці РГ зв'язуються з білками теплового шоку (hsp 90), що перешкоджають димеризації РГ і захищають їх від протеолізу. При тривалому підвищенні концентрації ГК у плазмі крові відбуваються зміни структури і функції РГ. Цей процес починається з пригнічення транскрипції мРНК РГ, що призводить до зниження кількості РГ у цитоплазмі чутливих до

ГК клітин; при цьому в гіпокампі відзначено збільшення кількості МР. У подальшому можуть спостерігатися мутації генів, що кодують РГ; передусім це стосується регуляторних ділянок, а також довжини глобулярної молекули РГ. У звичайних умовах у градієнті щільності сахарози РГ існують у вигляді 9S-форми; при мутаціях з'являються нетриваложивучі 4S-форми, що піддаються швидкому протеолізу. При хронічному впливі стресу більш 50 % РГ стають нетриваложивучими і це визначає ослаблення впливу ГК на чутливі до них клітини, у тому числі і нервові [13; 14].

Таким чином, при хронічному впливі стресогенних факторів у схильних до депресії суб'єктів відбувається ослаблення реактивності складної багаторівневої системи регуляції секреції ГК. В основі цього лежить десенситизація цитоплазматичних РГ у нейронах гіпоталамуса, гіпокампа, медіальної префронтальної кори і перекручування інформації про реальну концентрацію ГК у плазмі крові. Дійсно, у дослідженнях, виконаних у нашій лабораторії, встановлено, що хронічний стресогенний вплив (соціальна ізоляція щурів на 72 год) чи хронічне введення щурам дексаметазону дозою 1 мг/кг викликали істотне послаблення впливу ГК на синаптичну передачу в полі CA1 гіпокампа [15].

Оскільки в цих умовах знижується активність механізмів негативного зворотного зв'язку, секреція ГК наднирковими залозами підсилюється і підвищення концентрації кортикостероїдів у плазмі крові набуває перманентного характеру. Паралельно зростає рівень КЛ і АКТГ у мозку. Інший можливий шлях розвитку депресії обумовлений порушеннями на третьому рівні регуляції секреції ГК. В основі цих порушень лежить пригнічення процесів біосинтезу і/чи вивіль-

нення біогенних амінів — НА і СТ. Зниження активності моноамінергічних нейронів за посередництвом префронтальної кори і вентрального гіпокампа дезінгібує секрецію КЛ і АКТГ і, врешті решт, підвищує концентрацію ГК у плазмі крові. У свою чергу, викликані постійно підвищеною концентрацією ГК зміни функцій мозку розвиваються у двох напрямках: пригнічення постембріонального нейрогенезу і спричинення глутаматом дистрофічних ушкоджень нейронів.

Останнім часом низка психічних процесів (пам'ять, здатність до навчання, емоційні стани, залежність від фармакологічних речовин, хронічний біль та ін.) пов'язують з довготривалими змінами синаптичної передачі, у першу чергу глутаматергічної, у передньомозкових структурах. Ці зміни визначають як пластичні. Одним із механізмів пластичності зрілої ЦНС є поточна анатомічна реорганізація мозку. Прикладом такої реорганізації є народження нових нервових клітин у зубчастій звивині та субвентрикулярній зоні, їхня міграція і включення у функціонуючі нейрональні ансамблі зубчастої звивини і нюхових цибулин у зрілому мозку ссавців, у тому числі й людини. Це явище було відкрито в середині 60-х років минулого сторіччя, але тільки в останні 5 років почалося його інтенсивне вивчення [16].

Попередниками нейронів у процесі нейрогенезу вважаються недиференційовані стовбурові клітини, споріднені з стовбуровими клітинами кісткового мозку. З-поміж численних факторів, що контролюють проліферацію, трансформацію і міграцію нейрональних клітин-попередників, провідна роль належить ГК. Дійсно, ГК зменшують кількість стовбурових клітин, що діляться, а видалення кори надниркових залоз зумовлює протилежний ефект. У процесі онтогенезу в



пацюків морфогенез зубчастої звивини відбувається в перші 2 тиж постнатального розвитку і саме в цей період відсутня реакція надниркових залоз на стрес, тобто в цей час істотно знижена секреція ГК. Глюкокортикоїди істотно пригнічують міграцію нейронів, що перетворилися зі стовбурових клітин у шар зернистих клітин зубчастої звивини. Утворені знов зернисті клітини не вбудовуються в зернистий шар і залишаються не функціонуючими в хілузі [17; 18]. Однак дані про вплив ГК на зернисті клітини зубчастої звивини суперечливі. Крім наведених фактів, є дані про те, що через 3–7 днів після адреналектомії кількість клітин у зубчастій звивині зменшується, а через кілька місяців відбувається повна її деструкція; з другого боку, ішемія і надлишок ГК не чинять ушкоджувальної дії на зубчасту звивину [19].

У зв'язку з цим можна вважати, що ГК за посередництва РГ пригнічують нейрогенез і відновлення нейронів у зубчастій звивині. У свою чергу, стероїди за посередництва РМ (домінуюча популяція в зубчастій звивині) підсилюють експресію нейротрофіну-3, що зумовлює протективну дію на функціонуючі нейрони. Кінцевий результат цих двох ефектів визначається концентрацією і, головним чином, тривалістю дії ГК. Порушення ГК анатомічної структури зубчастої звивини і нюхових цибулин обумовлює дезорганізацію адаптивної поведінки. Цікаво відзначити, що видалення нюхових цибулин у щурів спричинює виражену поведінкову депресію [2].

Перманентне підвищення концентрації ГК у плазмі крові спричинює зменшення дендритної арборизації і кількості дендритних шипиків у пірамідних нейронах ділянок СА1 і СА3 і зменшення об'єму гіпокампа у хворих на депресію

[2; 20]. Є дані про співдружне залучення у ці процеси РГ та іонофорних глутаматних рецепторів, лігандом яких є N-метил-D-аспартат (НМДА Р). Очевидно, що пряма взаємодія РГ і НМДА Р виключена. Найбільш імовірний результат такої взаємодії — підвищення позаклітинної концентрації глутамату як у синаптичних, так і в позасинаптичних ділянках.

Встановлено, що видалення глутамату із синаптичних просторів здійснюється за допомогою двох процесів — нейронального і гліального зворотного захоплення, а також дифузії. Зворотне захоплення забезпечує видалення близько 80 % глутамату, що знаходиться у синапсі; шляхом дифузії із синапсу видаляється близько 20 % глутамату [21].

Саме діяльність нейрональних і гліальних транслоказ глутамату може модулюватися ГК, оскільки РГ та їх мРНК визначаються як у нервових, так і в гліальних клітинах, принаймні у гіпокампі. Проведені у нашій лабораторії дослідження на зрізах гіпокампа зрілих щурів дозволили встановити, що дексаметазон збільшує концентрацію і термін перебування глутамату в синапсах пірамідних нейронів поля СА1 гіпокампа [22]. Причиною цього є активація віддалених від ядра дендритних цитоплазматичних РГ у нейронах і гліальних клітинах, що призводить до пригнічення споживання глюкози нейронами та глією, порушення енергозабезпечення транслоказ глутамату й ослаблення його зворотного захоплення. У зв'язку з пригніченням зворотного захоплення глутамату в синапсах провідним механізмом видалення глутамату із синапсів є дифузія, посилення якої призводить до підвищення позаклітинної концентрації глутамату. Таким чином, порушення ГК діяльності транслоказ глутамату може спричинити надлишкову активацію позасинаптичних НМДА Р у гіпо-

кампі та інших структурах переднього мозку.

Результати проведених досліджень показали, що активація синаптичних і позасинаптичних НМДА Р по-різному впливає на поведінку нейронів. Так, підвищення внутрішньонейрональної концентрації Ca^{2+} , викликане активацією синаптичних НМДА Р чи потенціалозалежних кальцієвих каналів L-типу, спричинює інтенсивну активацію білка, що зв'язує цАМФ-реактивний елемент (CREB), яка обумовлена фосфорилуванням залишку серину в 133-й позиції в молекулі CREB. CREB є одним із численних факторів активації транскрипції і спричинює індукцію CRE-залежної експресії генів, у першу чергу гена, що кодує нейротрофічний фактор мозку — НТФМ [23].

Посилення утворення мРНК НТФМ призводить до збільшення кількості біологічно активного НТФМ, що зв'язується з рецепторною тирозинкіназою В; в останній відбувається автофосфорилування залишку тирозину в 515-му положенні, зростає її активність, що сприяє виживанню нейронів. При активації НМДА Р, що мають позасинаптичну локалізацію, спостерігалось нетривале фосфорилування CREB, але підвищення активності фосфопротейнфосфатаз, що спричинюють дефосфорилування даного фактора активації транскрипції. Крім того, в умовах активації позасинаптичних НМДА Р спостерігали швидке зниження мембранного потенціалу мітохондрій нервових клітин, підвищення вмісту лактатдегідрогенази в позаклітинній рідині і, нарешті, ушкодження хроматину в ядрах нейронів [23]. На культивованих нейронах гіпокампа було встановлено, що ГК пригнічують утворення мРНК НТФМ і знижують його вміст у нейронах [24]. Отже, ГК прямо й опосередковано позасинаптичними НМДА Р пригнічують експресію НТФМ, а зниження



його концентрації призводить до морфологічних і дистрофічних порушень нейронних ансамблів гіпокампа. Ймовірно, ці ж зміни спостерігаються й у неокортикальних структурах, які помірно експресують РГ.

При хронічному введенні антидепресантів виявлено посилення біосинтезу НТФМ у гіпокампі, що частково опосередковано фактором активації транскрипції CREB, усунення стресіндукованих морфологічних порушень пірамідних нейронів ділянок CA1 і CA3 і посилення нейрогенезу в зубчастій звинині. Крім цього, встановлено, що локальне введення НТФМ у ділянку CA3 чи нейротрофіну-3 у зубчасту звинину викликає антидепресантоподібний ефект у тестах Порсолта і вивченої безпорадності [2; 8; 25]. Для гіпокампа встановлено його участь у декларативній пам'яті та просторовому навчанні, порушення яких наявні при депресії, але ці порушення не є основними в клінічній картині депресії. Найменш зрозуміла природа головного симптому депресії — патологічно зниженого настрою.

Очевидно, в основі патологічно зниженого настрою лежить ослаблення процесів звикання (габітуації) до дії аверсивних подразників і пригнічення системи позитивного підкріплення (винагороди). Гострий чи хронічний вплив аверсивних подразників у психічно здорових людей послаблюється діяльністю системи звикання, що включає медіальну префронтальну кору, прилегле ядро, вентролатеральні відділи стріатума і мезолімбічні дофамінергічні нейрони ділянки вентральної покривки (AVT). За сучасними уявленнями в основі звикання до дії аверсивних подразників лежать довготривалі пластичні зміни ефективності глутаматергічних синапсів у префронтальній корі, прилеглому ядрі і стріатумі. Дійсно, ослаблення рефлекторного пригнічення рухової активності у щурів

(завмирання) після умовного звукового стимулу, сполученого раніше з електричним подразненням лап, що оцінюють як звикання, пов'язане з послідовним розвитком тривалої депресії, а згодом — тривалої потенціації глутаматергічної синаптичної передачі в медіальній префронтальній корі [26].

Наступний етап розвитку звикання — експресія тривалої депресії в глутаматергічних синапсах прилеглого ядра та стріатуму [27]. Один із різновидів реакції винагороди, викликаний фармакологічними речовинами, пов'язують із тривалою потенціацією глутаматергічної синаптичної передачі в AVT, але тривалою депресією в прилеглому ядрі [28; 29]. Перманентне підвищення концентрації ГК у плазмі крові депресивних хворих порушує функцію систем звикання і винагороди. За допомогою радіолігандних методів встановлено наявність кортикостероїдних рецепторів у аксонах дофамінергічних нейронів у стріатумі і це дозволяє вважати, що ГК можуть опосередковано пригнічувати діяльність транслоказ дофаміну, як це буває в глутаматергічних синапсах гіпокампа. Результатом цього є підвищення концентрації дофаміну в синапсах передньомозкових структур і зменшення кількості D₂-дофамінових рецепторів. Встановлено, що активація цих рецепторів необхідна для індукції тривалої депресії синаптичної передачі в прилеглому ядрі та стріатумі і вона ж посилює розвиток тривалої потенціації синаптичної передачі в префронтальній корі [26; 28].

У нашій лабораторії встановлено, що викликана соціальною ізоляцією щурів поведінкова депресія супроводжується ослабленням розвитку тривалої потенціації синаптичної передачі в медіальній префронтальній корі та пригніченням розвитку тривалої депресії в корі і прилеглому ядрі, а також ослабленням

пригнічувального впливу апоморфіну в концентраціях, у яких речовина активує D₂-дофамінові рецептори, на синаптичну передачу в цих структурах. Встановлено також, що речовини, які викликають розвиток залежності, і стресогенні впливи підсилюють функцію CREB у прилеглому ядрі.

Істотно, що активація CREB (фосфорилування серину в 133-й позиції) обумовлена співдружною дією дофамінових і НМДА R, а надлишок ГК створює передумови для цього внаслідок пригнічення транслоказ. Підвищення активності CREB послаблює дія природних стимуляторів позитивного підкріплення. Це, імовірно, обумовлено тим, що на відміну від гіпокампа в прилеглому ядрі фактор активації транскрипції CREB індукують експресію мРНК динорфіну. Локальне введення CREB у прилегле ядро виявляє депресивну дію в тестах Порсолта і вивченої безпорадності [30; 31].

Таким чином, ГК внаслідок прямої й опосередкованої дофамінергічною системою дії порушують діяльність систем звикання і винагороди, що істотно підсилює вплив аверсивних подразників, у першу чергу тривоги, і це може бути головною причиною зниження настрою при депресії.

Інші симптоми депресії — розлад сну, апетиту, зміни маси тіла, зниження мотивацій найбільш ймовірно пов'язані з функціональними порушеннями у певних зонах гіпоталамуса і мигдалеподібного комплексу. Однак конкретні механізми порушень у зазначених структурах мозку досі досліджені недостатньо.

З огляду на це, можна зробити висновок, що глибинна сутність депресії — це сполучення погіршення умов життєдіяльності нейронів кортикальних структур у зв'язку зі зниженням експресії нейротрофінів, зменшення кількості синаптичних контактів у денд-



ритах нейронів і кількості нейронів у нейронних ансамблях з погіршенням пластичних властивостей глутаматергічних синапсів у лімбічних і стріатних структурах, що частково обумовлено негативним впливом надлишку ГК. Це і визначає загальне уповільнення процесів діяльності мозку, обробки інформації та зниження психічного тону.

Одним із напрямків терапевтичної активності антидепресантів є зменшення концентрації ГК у плазмі крові. Дійсно, раптова відміна антидепресантів після їхнього постійного застосування супроводжуються істотним підвищенням концентрації ГК у плазмі крові [2]. Можна вважати, що антидепресанти відновлюють порушену діяльність системи регуляції секреції ГК. При постійному впливі антидепресанти нормалізують дію НА- і СТ-ергічних нейронів на нейрони передньомозкових структур, зокрема на нейрони вентрального гіпокампа і медіальної префронтальної кори, що беруть участь у регуляції секреції ГК. Інший напрямок пов'язаний з тим, що антидепресанти, підсилюючи вплив моноамінів на нейрони, сприяють зростанню активності CREB і посиленню експресії нейротрофінів у кортикальних та підкіркових структурах і поліпшують функціональний стан нейронних ансамблів, порушений депресією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Напрєєнко О. К. Депресія та тривога в загальномедичній практиці: соціальні, діагностичні та лікувальні-профілактичні аспекти // Вісн. психіатр. та психофармакотерапії. — 2002. — Т. 1. — С. 7-12.

2. *Neurobiology of depression* / E. J. Nestler, M. Barrot, R. J. DiLeone et al. // *Neuron*. — 2002. — Vol. 34. — P. 13-25.

3. Нуллер Ю. Л. Депрессия и депersonализация. — Л.: Медицина, 1981. — 207 с.

4. Lapin I. P., Oxenkrug G. F. Intensification of serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect // *Lancet*. — 1969. — N 758. — P. 132-136.

5. Schildkraut J. J. The catecholamine hypothesis of a affective disorders: a review of supporting evidences // *Amer. J. Psychiatr.* — 1965. — Vol. 122. — P. 509-522.

6. Olpe H.-R., Schellenberg A., Streinmann M. W. Differential action of mianserin and iprindole on the sensitivity of cortical neurons to noradrenaline: effect of chronic treatment // *Eur. J. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 72. — P. 381-385.

7. *Presynaptic modulation of beta-adrenergic receptors in rat cerebral cortex after treatment with antidepressants* / B. B. Wolfe, T. K. Harden, J. L. Sporn et al. // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* — 1978. — Vol. 207. — P. 446-454.

8. *Altered regulation of CREB by chronic antidepressant administration in the brain of transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function* / J. M. Blom, F. Trasciedda, S. Carra et al. // *Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 26. — P. 605-614.

9. Stewart C. A., Reid I. C. Antidepressant mechanisms: functional and molecular correlates of excitatory amino acid neurotransmission // *Mol. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. 15-22.

10. Chrousos G. P., Gold P. W. The concepts of stress system disorders: overview of physical and bichavioral homeostasis // *JAMA*. — 1992. — Vol. 267. — P. 1244-1252.

11. Bradbury M. J., Strack A. M., Dallman M. F. Lesion of the hippocampal efferent pathway (fimbria — fornix) do not alter sensitivity of adrenocorticotropic to feedback inhibition by corticosterone in rats // *Neuroendocrinol.* — 1993. — Vol. 57. — P. 396-407.

12. Diorio D., Viau V., Meaney M. J. The role of medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal responses to stress // *J. Neurosci.* — 1993. — Vol. 13. — P. 3839-3847.

13. Luisi B. F., Schwade J. W. K., Freedman L. P. The steroid/nuclear receptors: from three-dimensional structure to complex function // *Vitamins and Hormones*. — 1994. — Vol. 49. — P. 1-47.

14. *Autoregulation of glucocorticoid receptor gene expression* / K. L. Burnstein, D. L. Bellingham, C. Jewell et al. // *Steroids*. — 1991. — Vol. 56. — P. 52-58.

15. Абрамец И. И., Кузнецов Ю. В., Самойлович И. М. Изменения пластических свойств глутаматергических синапсов гиппокампа при поведенческой депрессии у крыс и их моделирование in vitro // *Нейрофизиология / Neurophysiology*. — 2001. — Т. 33. — С. 511-518.

16. Altman J., Das G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal neurogenesis in rats // *J. Comp. Neurol.* — 1965. — Vol. 124. — P. 319-335.

17. Gould E., Cameron H. A. Regulation of neuronal birth, migration, and death in the rat dentate gyrus // *Dev. Neurosci.* — 1996. — Vol. 18. — P. 22-35.

18. Cameron H. A., Gould E. Distinct population of cells in the adult dentate gyrus undergo mitosis or apoptosis in response to adrenalectomy // *J. Comp. Neurol.* — 1996. — Vol. 369. — P. 56-63.

19. *Adrenalectomy-induced granule cell degeneration in the rat hippocampal dentate gyrus: characterization of an in vivo model of controlled neuronal death* / R. S. Sloviter, A. L. Sollas, E. Dean et al. // *J. Comp. Neurol.* — 1993. — Vol. 330. — P. 324-336.

20. *Sapolsky R. M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders* // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 57. — P. 925-935.

21. Otis T. S., Wu Y. C., Trussel L. O. Delayed clearance of transmitter and the role of glutamate transporters at synapses with multiple release sites // *J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 16. — P. 1634-1644.

22. *Двойственное влияние цитоплазматических кортикостероидных рецепторов на глутаматергическую синаптическую передачу в структурах переднего мозга* / И. И. Абрамец, А. Н. Талалаенко, Ю. В. Кузнецов и др. // *Архив. клин. и эксперим. медицины*. — 2002. — Т. 11. — С. 84-89.

23. Hardingham G. E., Fukunaga Y., Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways // *Nat. Neurosci.* — 2002. — Vol. 5. — P. 405-414.

24. *Glucocorticoids depress activity-dependent expression of BDNF messenger RNA in hippocampal neurons* / C. Cosi, P. E. Spoerri, M. C. Camelli et al. // *NeuroReport*. — 1993. — Vol. 4. — P. 527-530.

25. Nibuya M., Morinobu S., Duman R. S. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment // *J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 15. — P. 7539-7547.

26. Herry C., Garcia R. Prefrontal cortex long-term potentiation, but not long-term depression, is associated with the maintenance of extinction of learned fear in mice // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 577-583.

27. *Binding neural representations of habits* / M. S. Jog, Y. Kubota, C. J. Connolly et al. // *Science*. — 1999. — Vol. 286. — P. 1745-1749.

28. Gerdeman G. L., Ronesi J., Lovinger D. M. Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum // *Nat. Neurosci.* — 2002. — Vol. 5. — P. 446-451.

29. *Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons* / M. A. Ungless, J. L. Whisler, R. C. Malenka et al. // *Nature*. — 2001. — Vol. 411. — P. 583-587.

30. *Regulation of cocaine reward by CREB* / W. A. Carlezon, J. Thome, V. G. Olson et al. // *Science*. — 1998. — Vol. 282. — P. 2272-2275.

31. *Altered responsiveness to cocaine and increased immobility in forced swim test associated with elevated CREB expression in the nucleus accumbens* / A. M. Pliakas, R. R. Carlson, R. L. Neve et al. // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 7397-7403.

