

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ СВОЙСТВА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ И ДЕПРЕССИИ

Белова А. Н., Балдова С. Н., Хрулев С. Е.

ФБГУ «ННИИТО» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

В обзоре рассмотрены современные представления о взаимосвязи хронической боли, депрессии, когнитивной дисфункции и изменении нейропластичности. Экспериментальные исследования на животных моделях, новые нейровизуализационные технологии, работы на молекулярном и клеточном уровнях позволили доказать, что и депрессия, и хроническая боль ассоциируются с когнитивной дисфункцией и приводят не только к функциональным, но и к структурным изменениям в головном мозге. Наиболее выраженные негативные функциональные и структурные изменения происходят в гиппокампе – «ключевой» структуре лимбической системы и важнейшем звене в механизмах консолидации памяти. Вероятно, стресс снижает экспрессию синтеза нейротрофического фактора головного мозга, что приводит к атрофии определенных структур лимбической системы, включая гиппокамп и префронтальную кору. Связь хронического дистресса/депрессии и снижения синтеза факторов роста опосредуется, по-видимому, повышением при стрессе уровня основного стресс-гормона кортизола, запускающим целый каскад нейрогуморальных изменений, что в итоге приводит к нарушениям в системе факторов роста центральной нервной системы. Боль, депрессия и когнитивная дисфункция коморбидны и взаимно потенцируют друг друга. Хроническая боль и депрессия подавляют нейрогенез и обладают нейродегенеративным потенциалом.

Ключевые слова: боль, депрессия, когнитивная дисфункция, механизмы нейродегенеративного воздействия.

NEURODEGENERATIVE PROPERTIES OF CHRONIC PAIN AND DEPRESSION

Belova A. N., Baldova S. N., Khrulev S. E.

Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nizhniy Novgorod. Russia

This review explores the relationship between chronic pain, depression, cognitive decline and underlying cerebral plasticity impairment. Experimental animal models, modern neuroimaging, molecular and cellular studies have demonstrated that depression as well as pain are associated with cognitive impairment and result in chemical and structural changes in brain. The most negative changes are observed in hippocampus which is identified to be the key structure in memory and mood processes. Stress decreases the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain, and decreased levels of BDNF, as well as other neurotrophic factors, could contribute to the atrophy of certain limbic structures, including the hippocampus and prefrontal cortex. The changes of neurotrophic factors synthesis may be related to the increase cortisol secretion and induced neurohumoral reactions. Pain and depression are comorbide conditions and potentiate each other. Both have influence on neurogenesis and can be considered a neurodegenerative disorder.

Key words: pain, cognitive decline, neurodegenerative mechanisms.

Нейрогенез и нейропластичность

Основой восстановления и компенсации функций, нарушенных при острых и хронических неврологических заболеваниях, служит феномен нейропластичности. Нейропластичность рассматривается как способность нервной ткани к структурно-функциональной перестройке как в физиологических условиях (память, обучение, приобретение новых навыков), так и после ее повреждения [5]. Одним из основных механизмов нейропластичности является нейрогенез. В течение многих лет в нейробиологии господствовало сформулированное еще Сантьяго Рамон-и-Кахалем представление о неспособности нейронов головного мозга к регенерации; однако, начиная со второй половины 20 века, стали появляться неоспоримые данные о том, что нейрогенез

(образование новых нейронов) в головном мозге продолжается в постнатальном периоде и во взрослом возрасте у многих млекопитающих, в том числе и у человека [39]. Одни из первых доказательств этому факту были представлены в пионерских работах J. Altman [7], который в своем ауторадиографическом исследовании продемонстрировал возможность пролиферации нейронов в поврежденных участках головного мозга взрослых крыс. Последующее развитие молекулярной биологии, разработка техники маркировки пролиферирующих клеток и обнаружение маркеров для нейронов и олигодендроцитов позволили идентифицировать вновь рождающиеся клетки и их предшественники. Так были получены прямые доказательства: нейроны и клетки глии образуются в мозге из стволовых клеток (ежедневно – десятки тысяч) или клеток-предшественников в течение всей жизни млекопитающих [29]. Новые неинвазивные методы картирования мозга (позитронно-эмиссионная томография, функциональная магнитно-резонансная томография, транскраниальная магнитная стимуляция) предоставляют все новые неоспоримые доказательства существования нейрогенеза во взрослом возрасте у человека [20].

Сегодня считается, что нейрогенез во взрослом мозге ограничен гиппокампом и областями, прилегающими к латеральным мозговым желудочкам. Обнаружены несколько отделов, в которых идет новообразование нейронов: в субвентрикулярных и эпендимальных зонах боковых желудочков мозга и в зубчатой извилине гиппокампа; нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа продолжается постоянно на протяжении всей жизни [24]. Из стенки боковых желудочков в течение нескольких дней они мигрируют в область обонятельных луковиц, где половина нейронов дифференцируется и интегрируется в существующие ансамбли, а другие погибают. Относительно образования нейронов в других отделах мозга, в частности в коре, сведения противоречивые. В одних работах приводятся доказательства такого процесса в неокортексе (верхний слой коры), а также в префронтальной, нижней височной и задней теменной областях коры, в других это полностью отрицается [19]. Образование нейронов регулируется широким спектром сигнальных молекул как мозгового происхождения (нейротрансмиттеры, нейропептиды, факторы роста), так и периферического (стероидные гормоны – половые и коры надпочечников). Это микроокружение контролирует пролиферацию стволовых клеток или клеток-предшественников в нейроны либо в клетки глии. Пока неясно, с какой целью в организме продолжается образование нейронов во взрослом возрасте, и почему оно происходит только в определенных областях мозга. Возможно, нейрогенез служит созданию «запасного клеточного фонда» для стареющего мозга; предполагается также, что процесс новообразования активизируется при травме и ишемии [13].

При этом процессы нейрогенеза могут усиливаться позитивными регуляторами и подавляться негативными, такими как острый и хронический стресс; ассоциированное с дистрессом повышенное содержание глюкокортикоидов снижает нейропластичность мозга, включая способность к нейрогенезу [4].

Взаимосвязь депрессии, нейрогенеза и когнитивных функций

Депрессия – одно из самых частых психических заболеваний, ею страдает до 10 % населения в возрасте старше 40 лет [1]. Когнитивные изменения, наряду с эмоциональными, соматовегетативными, мотивационными и двигательными, являются одной из составляющих сложного комплекса патологических расстройств, типичных для депрессии. Изменения когнитивных функций наиболее характерны для тяжелой (развернутой) формы депрессии, обусловлены в первую очередь нарушением мотивации, носят преимущественно нейродинамический или дизрегуляторный характер: типичны замедленность мышления, нарушение концентрации внимания [3]. В количественном выражении когнитивные расстройства при депрессии являются легкими или умеренными, однако в ряде случаев имитируют деменцию. Существует понятие «депрессивная псевдодеменция», которое подразумевает те когнитивные нарушения, которые выявляются при депрессии и преимущественно связаны с расстройством внимания и снижением скорости психомоторных процессов [15]. Термин «псевдодеменция» предложил Carl Wernicke еще в начале 20 века для обозначения одного из вариантов истерических реакций; в контексте депрессивных расстройств этот термин широко используется с момента выхода в 1961 г. статьи психиатра Leslie Kiloh с одноименным названием «Псевдодеменция» [27]. L. Kiloh особое внимание акцентировал на потенциальной обратимости когнитивных псевдодементных нарушений; однако в настоящее время показано, что когнитивный дефицит при депрессии, как правило, не подлежит полному обратному развитию [43]. Возможно также сочетание депрессии и деменции нейродегенеративного, сосудистого и прочего генеза, однако анализ таких вариантов выходит за рамки данного обзора.

Вопрос о первичности когнитивных либо депрессивных расстройств остается открытым. С одной стороны, не исключено, что когнитивные нарушения являются преморбидными индикаторами депрессивного расстройства. Так, E. Airaksinen и соавторы, изучив на протяжении трехлетнего периода результаты обследования 708 изначально не страдавших депрессией человек, обнаружили, что снижение эпизодической памяти является независимым фактором риска развития депрессии [6]. В 2005 г. была предложена гипотеза, согласно которой нарушение функционирования нейронных сетей, контролирующих когнитивные функции, является 'нехимическим' предшественником и причиной депрессивного расстройства, тогда как антидепрессанты «восстанавливают» нейрональные

связи, улучшая протекание на нейрональном уровне информационных процессов и тем самым постепенно улучшая настроение [11]. Такую взаимосвязь когнитивных и эмоциональных функций можно объяснить тем, что память о любых стрессогенных событиях консолидируется в гиппокампе, причем зубчатая извилина, возможно, служит «воротами», модулирующими поступление информации [37]. Соответственно, нарушение кодирования следов памяти о стрессогенных событиях может иметь следствием эмоциональные нарушения.

По другим данным, хронический дистресс и ассоциированная с ним депрессия сами служат причиной когнитивных нарушений. Нейродегенеративные свойства депрессии изучены на примере большого депрессивного расстройства (БДР), распространенность которого в течение жизни, по данным ВОЗ, составляет 16, 2 % [26]. Более чем у двух третей пациентов течение заболевания рекуррентное, причем каждый эпизод БДР становится триггером для нового эпизода депрессивного расстройства («гипотеза раскачивания») [33]. К «раскачиванию» заболевания приводит наличие нейробиологических изменений в тех структурах головного мозга, которые имеют отношение к регуляции эмоций: префронтальная кора, поясная кора, миндалевидное тело, гиппокамп [2]. Важно отметить, что перечисленные структуры не только обеспечивают регуляцию аффекта, но имеют отношение и к регуляции когнитивных функций [10].

При БДР происходят не только функциональные, но и структурные изменения мозга. Так, обзор работ, опубликованных в период с 2000 по 2007 г. и посвященных МРТ-морфометрии головного мозга при большом депрессивном расстройстве, показал, что депрессия сопряжена с развитием патологических нейроанатомических изменений в лимбических и корковых структурах головного мозга, т. е. в тех структурах, которые ответственны за когнитивные функции; чем длительнее была депрессия, тем ниже оказывались волюметрические показатели гиппокампа и базальных ганглиев; атрофический процесс продолжался и в период ремиссии [31]. Метаанализ 12 исследований продемонстрировал при БДР имеет место достоверное билатеральное снижение объема гиппокампа – «ключевой» структуры лимбической системы и важнейшего звена в механизмах консолидации памяти [48]. Морфологической основой такого снижения объема служит уменьшение числа отростков нейронов и повышение их плотности [44]. Атрофические изменения касаются не только гиппокампа. Результаты нейровизуализационных исследований и аутопсий показали, что у больных депрессией происходит потеря нейронов в префронтальной (поясная извилина, досолатеральные отделы) и в орбитофронтальной коре мозга [28]. В работе японских исследователей доказано, что тяжесть депрессии коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита и со снижением

перфузии мозга в передних отделах поясной извилины и в премоторной коре левого полушария (церебральная перфузия измерялась методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) [9].

Пока не вполне ясно, что является первичным: депрессия либо атрофические процессы в гиппокампе. По одним данным, уменьшенный объем гиппокампа генетически детерминирован и является предрасполагающим фактором для развития БДР [45]. Возможно, снижение нейрогенеза в вентральной зубчатой извилине способствует дисрегуляции эмоций у человека [39].

По другим данным, хронический дистресс и ассоциированная с ним депрессия служат первопричиной нарушений нейропластичности/нейрогенеза и развития нейродегенеративных изменений в структурах лимбической системы [33, 49]. С целью изучения влияния депрессии на процессы нейропластичности широко используют эксперименты на животных: доказано, что умеренные по интенсивности, но повторные и непредсказуемые по времени стрессогенные воздействия приводят у животных к церебральным нейробиологическим изменениям, аналогичным тем, которые наблюдаются у пациентов с депрессивными расстройствами [22]. Так, атрофические изменения в мозге при депрессии похожи на те, которые наблюдаются у экспериментальных животных, находившихся под воздействием больших доз глюкокортикоидов [цит. по: 4]. Молекулярной основой нарушений нейропластичности и структурных изменений в головном мозге при депрессии, вероятно, служит снижение синтеза нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, или BDNF), который является одним из основных нейротрофических пептидов, ответственных за процессы нейропластичности [2, 16, 18]. У пациентов с БДР наблюдается снижение уровня сывороточного BDNF в сравнении со здоровыми лицами (полагают, что сывороточный BDNF отражает его синтез в мозге) [30]. Уменьшение экспрессии нейротрофических факторов роста, в частности, BDNF, в свою очередь, приводят к постепенному нарушению нейрогенеза в гиппокампе и префронтальной коре: происходит уменьшению длины дендритов и плотности шипиков, снижается объем этих областей мозга, прогрессирует дисфункция лимбической системы [16].

Связь хронического дистресса/депрессии и снижения синтеза факторов роста опосредуется, по-видимому, повышением при стрессе уровня основного стресс-гормона кортизола, запускающим целый каскад нейрогуморальных изменений, что в итоге приводит к нарушениям в системе факторов роста центральной нервной системы [17, 24]. В развитии метаболических и нейроэндокринных нарушений принимают участие также провоспалительные цитокины (интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухолей и пр.), повышение секреции которых снижает нейротрофическую поддержку клеток и способствует

их апоптозу [36]. Кроме того, при стрессовой реакции происходит усиление глутаматной нейротрансмиссии (избыточный выброс глутамата и возбуждающих нейропептидов), что приводит к преждевременному апоптозу нейронов [50]. Важную роль играет и генетическая предрасположенность («стресс-уязвимость») [17].

Обобщение результатов экспериментальных и клинических данных привело к формулированию так называемой нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы патогенеза БДР [17]. Согласно этой гипотезе, стресс в условиях генетической уязвимости через периферические медиаторы и нейрогуморальные факторы повышает продукцию глюкокортикостероидных гормонов, что приводит к угнетению синтеза нейротрофических факторов роста в крови и ЦНС, и, в итоге, – к негативным функциональным и структурным изменениям лимбической системы, в особенности – гиппокампа [цит. по: 2]. Следствием нарушения пластичности нейронов при хроническом стрессе, вероятно, могут являться когнитивные нарушения [32]. Некоторые нейромедиаторы, например, серотонин, напротив, способны, вероятно, усиливать нейрогенез в области гиппокампа [24]. Позитивный эффект антидепрессантов и немедикаментозной терапии депрессии (психотерапия, физические упражнения) связывают в настоящее время с повышением синтеза нейротрофических факторов и, как следствие, нейрогенеза [17].

Коморбидность боли, депрессии и когнитивного снижения

Взаимосвязь боли и депрессии очевидны: у 60 % больных депрессией обнаруживаются хронические болевые синдромы, а хроническая боль всегда сопровождается отрицательно-эмоциональными переживаниями и блокирует возможность человека получать радость и удовлетворение; хорошо известны родственность этих двух патологических синдромов и частая их сочетаемость. [3]. Причинно-следственные отношения между болью и депрессией носят характер «замкнутого кольца». Долго существующая боль ограничивает, снижает качества жизни человека и часто порождает вторичную депрессию; с другой стороны, депрессия может быть первопричиной боли или основным механизмом хронификации болевого синдрома [38]. На нейроанатомическом уровне медиальная, орбитофронтальная и дорсолатеральная зоны префронтальной коры имеют отношение и к регуляции настроения, и к боли [46]. Так, при БДР обнаружена гиперактивация вентромедиальной и орбитофронтальной зон префронтальной коры (цит. по: 2), в то же время гиперактивность этих областей связана с повышением чувствительности к боли [14].

Боль, как и депрессия, может сопровождаться снижением когнитивной функции [12]. Большинство авторов отмечает у пациентов с хронической болью снижение способности удерживать внимание и темп выполнения заданий [21]. Так, в исследовании, проведенном нидерландскими исследователями, было показано, что пациенты с хронической болью

отличались от здоровых лиц худшим выполнением тех когнитивных тестов, в которых требовалась концентрация внимания и скорость психомоторных реакций [35]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях, включавших пациентов с неспецифической болью и болевыми синдромами самой различной этиологии (мышечно-скелетная боль, фибромиалгия, ревматоидный артрит, хронический панкреатит и пр.) [21]. Так, обследование 16 пациентов с хроническим панкреатитом выявило у них достоверное снижение исполнительных функций и психомоторных реакций, причем степень снижения коррелировала с интенсивностью и продолжительностью болевого синдрома [25].

Однозначного объяснения специфическим изменениям когнитивных функций при боли пока нет. Рассматривается возможность химических и морфологических изменений в головном мозге, что находит подтверждение как в экспериментальных работах, так и при обследовании пациентов [8]. В экспериментах на мышах, которым наносилась травма периферического нерва и индуцировалась нейропатическая боль, обнаружено, что в области гиппокампа происходило уменьшение экспрессии сигнальных киназ, снижение нейрогенеза и нарушение синаптической пластичности [34]. В ряде экспериментов на крысах показано, что боль вызывает снижение синтеза нейротрофического фактора головного мозга [18]. У пациентов с хронической болью в спине, головной болью напряжения, синдромом раздраженного кишечника МРТ-морфометрия продемонстрировала снижение плотности серого вещества, особенно в области префронтальной коры и таламуса [8, 40, 41]. При хронической боли в спине и комплексном регионарном болевом синдроме обнаружено билатеральное уменьшение объема гиппокампа [34]. В работах А. V. Apkarian и коллег показано, что при хронической боли страдает выполнение эмоционально окрашенных когнитивных тестов, требующих участия лобной коры [8]. Выдвинута гипотеза, рассматривающая хроническую боль как нейродегенеративное (т. е. приводящее к гибели нейронов мозга) заболевание [8], и эта гипотеза находит все больше сторонников [25]. Показано, что под воздействием стресс-индуцированного выброса избытка глутамата и глюкокортикоидов происходят конформационные изменения в хроматине и изменение экспрессии генов, ответственных за процессы нейропластичности; основными эпигенетическими механизмами регуляции экспрессии геном являются модификация гистонов и (де-)метилование ДНК [47]. Кроме того, дополнительными объяснениями когнитивной дисфункции при боли служат наличие коморбидной депрессии и употребление опиоидных анальгетиков [25, 35, 42]. В свою очередь, снижение когнитивного резерва предрасполагает к хронизации депрессивного состояния и болевого синдрома в связи с расстройством процессов обработки информации и формированием неадаптивного поведения [23].

Таким образом, новые нейровизуализационные технологии, экспериментальные исследования на животных моделях, современные достижения клеточной и молекулярной биологии позволили доказать и объяснить тесную взаимосвязь между болью, депрессией, когнитивными функциями и нейрогенезом. Хроническая боль приводит к дистрессу и к развитию депрессии, хронический стресс и депрессия ассоциированы с подавлением нейрогенеза и с нейроанатомическими изменениями в головном мозге. Следствием нарушения нейропластичности служат когнитивные расстройства, которые по механизму «обратной связи» способствуют дальнейшей хронизации боли и депрессии. Очевидным выводом является необходимость своевременного и полноценного лечения хронической боли.

Список литературы

1. Андриюшенко А. В. Распространенность и структура психических расстройств в общей медицине // Психические расстройства. – 2011. – № 1. – С. 14–27.
2. Брусов О. С., Фактор М. И., Катасонов А. Б. Структурные и функциональные изменения в головном мозге при эмоциональных расстройствах: основы нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы депрессии. Журн неврол и психиатр им. С. С. Корсакова // 2012. – № 112 (7). – С. 83-88.
3. Воробьева О. В. Депрессия в пожилом возрасте // Пожилой пациент. – 2010. – № 2 (3). – С. 9-3.
4. Мосолов С. Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журн. неврол. и психиатр. – 2012. – № 11 (2). – С.29-40.
5. Харченко Е. П., Клименко М. И. Пластичность и регенерация мозга // Неврол. журн. – 2006. – № 11 (6). – С.37-45.
6. Airaksinen E., Wahlin A., Forsell Y., Larrson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up // Acta Psychiatr Scand. – 2007. – № 115. – С.458-465.
7. Altman J., Das G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats // J. Comp. Neurol. – 1965. – № 124(3). – С.319-335.
8. Apkarian A. V., Hashmi J. A., Baliki M. N. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain // Pain. – 2011. – № 152. – S49-S64.
9. Azuma H., Segawa K., Nakaaki S. et al. Neural correlates of memory in depression measured by brain perfusion SPECT at rest // Psychiatry Clin. Neurosci. – 2009. – № 63(5). – С. 685-692.

10. Bush G., Luu P., Posner M. I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex // *Trends Cogn. Sci.* – 2000. – № 4. – C. 215-222.
11. Castrén E. Is mood chemistry? // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – № 6(3). – C.241-246.
12. Dick B., Eccleston C., Crombez G.. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients // *Arthritis and rheumatism.* – 2002. – № 47. – C. 639–644.
13. Dobkin B. H. The clinical science of neurologic rehabilitation. – Oxford University Press, 2003. – C. 12-34.
14. Drevets W. S. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia // *Ann. Rev. Med.* – 1998. – № 49. – C. 341-361.
15. Drótos G., Pákási M., Papp .E, Kálmán J. Is it pseudo-dementia? The validation of the Adas-Cog questionnaire in Hungary // *Psychiatr Hung.* – 2012. – № 27(2). – C. 82-91.
16. Duman R. S., Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sc.* – 2012. – № 367(1601). – C. 2475-2484.
17. Duman R. S., Monteggia L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – № 59. – C.1116-1127.
18. Duric V., McCarson K. E. Hippocampal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression is decreased in rat models of pain and stress // *Neuroscience.* – 2005. – № 6. – C. 999-1006.
19. Gage F. Mammalian neural stem cells // *Science.* – 2000. – № 287. – C. 1433-1438.
20. Guillemot F. Neurogenesis in the mammalian telencephalon – molecular and cellular mechanisms // *Current opinion in cell biology.* – 2005. – № 17(6). – C.: 639-647.
21. Hart R. P., Martelli M. F., Zasler N. D. Chronic pain and neuropsychological functioning // *Neuropsychology review.* – 2000. – № 10. – C.131-149.
22. Hill M. N., Hellems K. G., Verma P., Gorzalka B. B., Weinberg J. Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2012 (in print).
23. Hindmarch I., Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered // *Human psychopharmacology.* – 2010. – № 25(3). – C. 193-200.
24. Jacobs B. L., van Praag H., Gage F. H. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression // *Mol Psychiatry.* – 2000. – № 5(3). – C. 262-269.
25. Jongasma M., Postma S., Souren P. et al. Neurodegenerative Properties of Chronic Pain: Cognitive Decline in Patients with Chronic Pancreatitis // *PLoS One.* – 2011. – № 6(8). – e23363.

26. Kessler R. C., Berglund P., Demler O. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // *JAMA*. – 2003. – № 289. – 3095-3105.
27. Kiloh L. G. Pseudodementia // *Acta Psychiatr Scand*. – 1961. – № 37. – C. 336-351.
28. Koolschijn P. C., van Haren N.E., Lensvelt-Mulders G. J. et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies // *Hum Brain Mapp*. – 2009. – № 30. – C. 3719-3735.
29. Kornhuber H. H., Riecke P. The generation. Migration and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – № 98. – C. 4752–4757.
30. Lommatzsch M., Zingler D., Schunbaeck K et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma // *Neurobiol Aging*. – 2005. – № 26. –C. 115-123.
31. Lorenzetti V., Allen N. B., Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies // *J. Affect. Disord*. – 2009. – № 117 (1-2). – C. 1-17.
32. Lucassen P. J. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2010. – № 20 (1). – C. 1-17.
33. Monroe S. M., Harkness K. L. Life stress, the “kindling” hypothesis; and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective // *Psychol Rev*. – 2005. – № 112. – C. 417-445.
34. Mutso A. A., Radzicki D., Baliki M. N. et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain // *J Neurosci*. – 2012. – № 32(17). – C. 5747-5756.
35. Oosterman J., Derksen L. C., van Wijck A. J., Kessels R. P., Veldhuijzen D. S. Executive and attentional functions in chronic pain: does performance decrease with increasing task load? // *Pain Res. Manag*. – 2012. – № 17(3). – C.159-165.
36. Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J. J. Gliogenesis and glial pathology in depression // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2007. – № 6. – C. 219-233.
37. Reul J. M., Chandramohan Y. Epigenetic mechanisms in stress-related memory formation // *Psychoneuroendocrinology*. – 2007. – № 32 (Suppl 1). – S21-S25.
38. Rusu A. C., Pincus T., Morley S. Depressed pain patients differ from other depressed groups: examination of cognitive content in a sentence completion task // *Pain*. – 2012. – № 153(9). –1898-1904.
39. Sahay A., Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression // *Nat Neurosci*. – 2007. – 10 (9). – C. 1110-1115.

40. Schmidt-Wilcke T., Leinisch E., Ganssbauer S. et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients // *Pain*. – 2006. – № 125. – С. 89-97.
41. Seminowicz D. A., Labus J. S., Bueller J. A. et al. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. – 2010. –139. – С. 48-57.
42. Sjogren P., Thomsen A. B., Olsen A. K. Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy // *Journal of pain and symptom management*. – 2000. – № 19. – С. 100-108.
43. Snowdon J. Pseudodementia, a term for its time: the impact of Leslie Kiloh's 1961 paper // *Australas Psychiatry*. – 2011. – № 19(5). – С. 391-397.
44. Stockmeier C., Mahajan G., Konick L. et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression // *Biol Psychiatry*. – 2004. – № 56. – С. 640-650.
45. Sulilvan E., Pfefferbaum A., Swan G., Carmelli D. Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment // *Hippocampus*. – 2001. – № 11. – С. 754-762.
46. Swanson L. W. The hypothalamus. In: A. Bjorklund, T. Hokfelt, L. Swanson (eds). *Textbook of Chemical Neuroanatomy. Integrated systems of the CNS. Part I. Hypothalamus, hippocampus, Amygdala, Retina*. New York, NY: Elsevier, 1987. – P. 1-124.
47. Trollope A. F., Gutierrez-Mecinas M., Mifsud K. R. et al. Stress, epigenetic control of gene expression and memory formation // *Exp Neurol*. – 2012. – № 233(1). – 3-11.
48. Videbech P., Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a metaanalysis of MRI studies // *Am J Psychiatry*. – 2004. – № 161. – С. 1957-1966.
49. Xu Y., Barish P. A., Pan J., Ogle W. O., O'Donnell J. M. Animal models of depression and neuroplasticity: assessing drug action in relation to behavior and neurogenesis // *Methods Mol Biol*. – 2012. – № 829. – С. 103-124.
50. Zarate C. A., Du J., Quiroz J. et al. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system // *Ann NY Acad Sci*. – 2004. – № 1003. – С. 273-291.

Рецензенты:

Трошин Владимир Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО НижГМА, г. Н. Новгород.

Линьков Вячеслав Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО ИвГМА, г. Иваново.