

НЕЙРОНОСЕТЕВОЙ АСПЕКТ ПРОЯВЛЕНИЯ И КОРРЕКЦИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

© 2020 г. Н. Н. Дыгало^{1,2,*}, Г. Т. Шишкина¹

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

* e-mail: dygalo@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 27.05.2019 г.

После доработки 06.09.2019 г.

Принята к публикации 16.09.2019 г.

Представление о механизмах большой депрессии, включающие нейротрансмиттерные, нейроэндокринные, нейротрофические, иммунологические и молекулярно-генетические процессы, в настоящее время расширяется экспериментальными и клиническими данными об ассоциациях нарушений взаимодействия структур мозга – коннективности, с симптомами патологии. Согласно этим последним сведениям, проявление симптомов депрессии и дополнительные возможности ее терапии базируются не только, а может быть и не столько на внутринейронных и/или синаптических процессах, сколько на согласованной нормальной или аберрантной активности нейронов сети, формирующей психоэмоциональное состояние. В обзоре рассмотрены современные нейронносетевые аспекты депрессивных патологий и возможные подходы к их коррекции.

Ключевые слова: депрессия, мозг, коннективность, нейронные сети, нейронносетевая патология, хемогенетика

DOI: 10.31857/S0044467720010049

ВВЕДЕНИЕ

Психоэмоциональное состояние индивида и его нарушения базируются на тонко скорординированной, нормальной или же, напротив, патологической активности нейронных сетей, в которых нейроны обмениваются сигналами, опосредуемыми нейротрансмиттерами и тканевыми факторами, а активность нейронов зависит от функции специфических внутриклеточных сигнальных каскадов. Поиск регуляторов психоэмоционального состояния и особенно тех, нарушение которых приводит к появлению психопатологии, длительное время концентрировался на мишенях, полагавшихся ключевыми для потенциальных терапевтических воздействий. Попытки выявить единый механизм депрессии оказались, однако, неудачными, и ранее популярные гипотезы по отдельности не в состоянии объяснить и охватить все клинические проявления депрессивных расстройств, а также пути выхода из них. Наиболее вероятным представляется сочетание разных ме-

ханизмов в зависимости от генетически обусловленных факторов риска и стечения жизненных обстоятельств [Шишкина, Дыгало, 2010]. Анализу нейрохимических, нейроэндокринных, нейротрофических, иммунологических и молекулярно-генетических процессов, сопровождающих депрессию и депрессивно-подобные состояния, посвящены многие тысячи исследований, основные из которых не утратили своего значения и в настоящее время. Изменение активности этих процессов, безусловно, вносит свой вклад в патогенез психоэмоциональных расстройств и в терапевтические эффекты антидепрессантов. Наиболее важные из этих процессов кратко рассмотрены в следующем разделе для полноты картины развития исследований, предшествующих формированию представлений о депрессии как о “сетевой” патологии – “circuitopathy” [Yun et al., 2018]. Основное внимание данного обзора посвящено этим современным представлениям, предполагающим, что депрессия и дополнительные возможности ее терапии обеспечиваются не

только, а может быть и не столько внутринейронными и/или синаптическими процессами, сколько согласованными нормальными или аберрантными активностями нейронов сети, вовлекаемой в обеспечение проявления конкретного психоэмоционального состояния.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ДЕПРЕССИВНОЕ СОСТОЯНИЕ

Нейробиологические исследования механизмов депрессивных расстройств долгое время концентрировались преимущественно на мономинах серотонине, норадреналине и дофамине [Krishnan, Nestler, 2008]. Эти исследования послужили основой создания наиболее широко используемых в клинике антидепрессантов, модулирующих функции этих нейротрансмиттерных систем. Основное внимание исследователей получила серотонинергическая система, важная роль которой в развитии и терапии депрессии была подкреплена результатами многочисленных исследований, включая и наши [Dygalo et al., 2006; Shishkina et al., 2007]. Однако невысокая эффективность моноаминергических препаратов, в том числе и серотонинергических, длительная задержка проявления терапевтического действия, а также значительный процент не реагирующих на эти препараты больных депрессией привели к выводу о недостаточности только дефицита моноаминергической активности для объяснения патогенеза депрессии. В качестве дополнительного компонента патогенетического механизма рассматривалась нарушенная функция гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы [Jankord, Herman, 2008], что естественно, поскольку стресс, активирующий систему, является общепризнанным фактором, провоцирующим депрессию [Lethbridge, Allen, 2008], а уровень гормона этой системы кортизола в крови больных большой депрессией (Major Depressive Disorder) повышен. Дальнейшее накопление экспериментальных и клинических фактов сформировало представление, что депрессивное состояние может возникать в результате нарушения моноаминергической нейротрансмиссии, функции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, нейротрофинов и интерлейкинов у наследственно предрасположенных индивидов, попавших под влияние факторов риска стрессорной или инфекционной природы [Duman, Monteggia,

2006; Krishnan, Nestler, 2008; Stepanichev et al., 2014]. В основе изменения функций каждой из перечисленных систем, предрасполагающих к депрессии, могут лежать генетические, эпигенетические и базирующиеся на их основе онтогенетические факторы [Шишкина, Дыгало, 2010]. Длительное сохранение депрессивных симптомов, а также их ослабление после хронического введения антидепрессантов осуществляется с участием транскрипционных и трансляционных событий, обеспечивающих молекулярную и клеточную пластичность. В регуляции этих процессов участвуют специфические микроРНК [Schrott et al., 2006] и разнообразные транскрипционные факторы, в их числе и *c-fos*, экспрессия которого широко используется в качестве показателя активности нейрона [Минеева и др., 2012]. Эволюция представлений о механизмах депрессии прошла, таким образом, путь от доминирования гипотезы недостатка моноаминов до более сложных гипотез, учитывающих процессы нейропластичности и сигнальной трансдукции.

Относительно недавнее обнаружение, даже при депрессии, устойчивой к терапии классическими антидепрессантами, удивительно быстрых антидепрессивных эффектов глутаматергических препаратов, прежде всего, антагониста NMDA-рецепторов кетамина [Hillhouse, Porter, 2015; Chaki, Fukumoto, 2015], выдвинуло глутаматергическую нейротрансмиссию на ведущую роль в обеспечении нормальных и патологических психоэмоциональных проявлений и инициировало создание “глутаматных” гипотез психопатологий [Moghaddam, Javitt, 2012; Sanacora et al., 2012; Jun et al., 2014]. Большинство связей между структурами и внутри отдельных областей мозга, важных для регуляции психоэмоциональных состояний, являются глутаматергическими, поэтому в рамках “глутаматных” гипотез предполагается, что как неадекватное поведение, наблюдающееся у пациентов с психопатологией, так и терапевтические эффекты лечения психотропными препаратами в основном происходят из-за соответственно нарушения и коррекции глутаматергической нейротрансмиссии. Вместе с тем имеющиеся в настоящее время свидетельства причастности “генов глутамата” к психопатологии, полученные в исследованиях полногеномных ассоциаций (Genome Wide Association Study – GWAS), а также при анализе генов-кандидатов, являются противоречивы-

ми [de Sousa et al., 2016]. На текущий момент генетические локусы, ассоциацию которых с большой депрессией подтверждали бы во всех или в большинстве исследований, выявить не удалось. Следует также отметить, что не очень понятным остается и механизм терапевтического действия кетамина. Этот препарат, повышая активность нейронов ряда структур мозга, ослаблял при этом их ответ на стресс, индуцирующий депрессивно-подобное поведение [Dygallo et al., 2019]. Представляющиеся в определенной мере противоречивыми взаимоотношения глутамат- и ГАМК-ергической нейротрансмиссии при антидепрессантном действии кетамина наводят на мысль о нейронносетевой природе депрессивных расстройств [Duman et al., 2019].

СВИДЕТЕЛЬСТВА “СЕТЕВОЙ” ПРИРОДЫ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Одной из причин, затрудняющих выявление молекулярно-клеточных механизмов депрессивных расстройств и обуславливающих невысокую эффективность используемых антидепрессантов, может быть существенный вклад нарушения взаимодействия структур мозга (коннективности) в формирование патологии [Duman et al., 2019]. Поэтому оценка этого вклада представляется важной наряду с анализом протекающих в нейронах процессов, информацию о которых дают результаты исследований экспрессии генов-кандидатов, их белковых продуктов, содержания и обмена нейромедиаторов. Функциональная коннективность проявляется как временная корреляция активностей различных нейронных ансамблей удаленных областей мозга, а эффективная коннективность предполагает прямое или косвенное влияние, которое одна группа нейронов оказывает на другую. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии у депрессивных пациентов были выявлены расхождения нормальных соотношений активностей нейронов в ряде областей головного мозга даже в состоянии покоя [Пирадов и др., 2016; Li et al., 2018; Zhang et al., 2018; Duman et al., 2019].

Нейронные сети, модулирующие нормальное эмоциональное поведение, а также вовлекаемые в патофизиологию расстройств настроения, судя по данным исследований нейровизуализации, нейропатологии и анализа повреждений ткани мозга, включают

медиальную префронтальную кору и тесно связанные области медиальной и каудолатеральной орбитальной коры, миндалина, гиппокамп и вентромедиальных отделов базальных ганглиев. В этих отделах мозга при рецидивирующих депрессивных проявлениях наблюдаются изменения в объеме серого вещества [Drevets et al., 2008] и нейрофизиологической активности [Duman et al., 2019]. Дисфункция связей внутри и между перечисленными структурами способна приводить к нарушениям эмоционального поведения у людей. Кроме того, комплекс медиальной префронтальной коры и связанных с ней структур модулирует активность гипоталамуса и стволовой части мозга, контролирующей висцеральные функции, поэтому дисфункция этого комплекса может объяснять нарушения вегетативной регуляции и нейроэндокринные реакции, сопровождающие депрессивные расстройства [Drevets et al., 2008].

Абerrантная функция сети взаимосвязанных областей мозга, ответственных за обработку вознаграждения и мотивированное поведение, ассоциируется с различными расстройствами психоэмоционального состояния, включая депрессию и тревожность [Manning et al., 2017]. В клинике нарушения коннективности при депрессии и возможности ее коррекции антидепрессантами воздействиями, как фармакологическими, так и методами глубокой и транскраниальной стимуляции мозга, активно исследуются [Li et al., 2018] и используются для диагностики депрессивного состояния. Повышение и/или торможение активностей нейронов взаимодействующих структур мозга, судя по уже имеющимся в литературе многочисленным сведениям [Manning et al., 2017; Kandilarova et al., 2018; Li et al., 2018; Zhang et al., 2018 и другие], ассоциируются с проявлениями большой депрессии. У пациентов с этой патологией выявляются структурные и функциональные изменения такие, как снижение объема и коннективности гиппокампа и префронтальной коры [Savitz, Drevets, 2009; MacQueen, Frodl, 2011].

В недавнем обзоре [Li et al., 2018] рассмотрены возможные функциональные аспекты изменения при депрессии коннективности ряда нейронных сетей головного мозга. В этом обзоре негативное настроение пациентов с депрессией связывают с повышенной коннективностью аффективной вентральной лимбической сети. Ангедонию, по мнению

авторов, объясняет снижение коннективности лобно-стриатальной сети вознаграждений. Усиление коннективности сети пассивного режима работы головного мозга (default mode network), похоже, связано с депрессивными настройками. Считается, что снижение коннективности дорсальной сети когнитивного контроля обуславливает неэффективность сознательного подавления негативных мыслей и эмоций у пациентов с депрессией.

Необходимо отметить разный по направлению характер нарушений коннективности между отдельными структурами мозга у пациентов с психоэмоциональными расстройствами. Так, при депрессии функциональной магнитно-резонансной томографией в состоянии покоя выявляется снижение коннективности между теменным и височным отделами коры и, напротив, ее увеличение между парагиппокампальной областью и нижней лобной извилиной [Zhang et al., 2018]. Разнонаправленные изменения коннективности при этой патологии наблюдаются и между другими областями мозга. Например, при депрессии снижается коннективность медиальной орбитофронтальной коры, ответственной за вознаграждение и субъективное удовольствие, с областями височных отделов коры. Напротив, гиппокамп, отвечающий, прежде всего, за память [Fanselow, Dong, 2010], имел у пациентов повышенную активность и увеличенную коннективность с височной долей коры [Rolls et al., 2018]. Депрессия ассоциируется с изменениями как функциональной, так и эффективной коннективности крупных сетей мозга (the default mode network, executive network и salience network), и степень тяжести депрессии коррелирует с коннективностью гиппокампального узла [Kandilarova et al., 2018].

Под влиянием глутаматергических антидепрессантов увеличивалась коннективность областей, таких как вентромедиальная префронтальная кора, ядра перегородки и хвостатое ядро, опосредующих процессы, связанные с получением награды, и когнитивных аспектов эмоциональной обработки позитивной информации [Gass et al., 2018]. Дорсальный гиппокамп и связанные с сенсорной обработкой и аверсивной информацией верхние и нижние бугры четверохолмия проявляли противоположные ответы на эти антидепрессанты [Gass et al., 2018]. Снижение локальной активности дорсального гиппокампа в ответ на антидепрессанты [Gass et

al., 2018], противоположное ее повышению у пациентов с депрессией [Zhang et al., 2018], свидетельствует о важной роли этой области мозга не только в когнитивных процессах [Fanselow, Dong, 2010], но и в обнаруженной недавно [Dygalo et al., 2016] регуляции психоэмоционального состояния. Разнонаправленные нарушения коннективности наблюдаются и в таком важном узле сети, формирующей депрессивное состояние, как префронтальная кора. У пациентов с депрессией отмечены нарушения коннективности этого отдела с другими отделами коры: ее повышение с передней поясной корой [Hamilton et al., 2011] и, наоборот, снижение с островковой долей коры [Kandilarova et al., 2018].

Хронический стресс, индуцирующий депрессивно-подобное состояние, снижал синаптические связи в префронтальной коре и гиппокампе. Очевидно, что гипофункция связи префронтальной коры с гиппокампом может способствовать проявлению депрессивно-подобного состояния [Abdallah et al., 2017]. Недавно с использованием ретроградной трассировки, в дорсальном отделе гиппокампа выявлена популяция нейронов, непосредственно посылающих аксоны в префронтальную кору [Ye et al., 2016]. В этой работе также показано, что взаимосвязь между дорсальным отделом гиппокампа и префронтальной корой участвует в укреплении памяти об устрашающих событиях. При стрессе наблюдаются динамические изменения активности гиппокампа и префронтальной коры, свидетельствующие, как предположено, о значительной и даже ключевой роли этих структур головного мозга в нейронной сети контроля эмоций и поведения [Sinha et al., 2016].

На основании приведенных выше сведений, а также других, сходных по смыслу, но не вошедших в обзор обширных данных, бытовавшее ранее мнение о локализации специфических функций мозга в его отдельных областях меняется на представление, что сложноорганизованные когнитивные и психоэмоциональные проявления, контролируемые центральной нервной системой, обеспечиваются скоординированной деятельностью нейронных сетей, компоненты которых локализованы в разных взаимосвязанных отделах мозга [Gong, He, 2015]. В результате сформировалось представление о депрессии как о “сетевой” патологии (“circuitopathy”), в генез которой может вносить существенный

вклад нарушение коннективности — согласованной активности нейронов сети, участвующей в формировании и проявлении психоэмоционального состояния индивида [Yun et al., 2018; Duman et al., 2019].

Важными и надежно установленными фактами является усиление коннективности между одними звеньями этой сети и, напротив, ее ослабление между другими при формировании и проявлении психопатологии. По-видимому, из-за неодинакового направления патологических нарушений коннективности между разными участниками нейронной сети, как в описанных выше примерах, ее коррекция средствами традиционной фармакологии зачастую малоэффективна. Это может быть связано с тем, что и в участках сети, в которых желательнее повысить коннективность, и в звеньях, в которых ее необходимо ослабить, фармакологический препарат будет действовать на однотипные мишени во многом со сходными эффектами во всех участках сети. Между тем, по-видимому, имеется связь между степенью коррекции “сетевой патологии” и результатом лечения. Формирование в результате транскраниальной магнитной стимуляции “более здорового” паттерна коннективности структур мозга, участвующих в определении психоэмоционального состояния, сопровождалось ослаблением депрессивных симптомов [Philip et al., 2018].

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ СОГЛАСОВАННОСТИ АКТИВНОСТЕЙ НЕЙРОНОВ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ СТРУКТУР МОЗГА

При ясной практической необходимости напрямую изменять в терапевтически полезном направлении коннективность структур мозга, в настоящее время для этого фактически имеются лишь два способа: упомянутая выше транскраниальная магнитная стимуляция и инвазивная, связанная со вживлением пациенту электродов в головной мозг, его глубокая стимуляция [Lipsman et al., 2014]. Очевидными недостатками обоих подходов являются, помимо необходимости при их осуществлении стационарного сложного оборудования, отсутствие избирательности: в зоне стимуляции активируются клетки всех типов, и активирующие, и тормозные. Кроме того, эти методы не позволяют использовать для коррекции коннективности снижение активности нейронов взаимодействующих

структур мозга также, как и разнонаправленное одновременное повышение и понижение активности нейронов разных участков сети.

В последнее десятилетие на основе постгенетических достижений биологии были созданы молекулярно-генетические инструменты избирательного как по месту и времени, так и по типу клеток, изменения активности нейронов, сделавшие возможным ранее недостижимый в нейронауке уровень исследования функционирования нейрональных цепей, и, как ожидается в недалеком будущем, высокоточного терапевтического воздействия на их активность и коннективность — соотношение активностей нейронов взаимодействующих структур мозга. Селективную манипуляцию конкретными нейронами и их цепями способны обеспечить опто- и хемогенетика, базирующиеся на экспрессии в желаемом типе клеток, в том числе и нервных, новых для организма белков-рецепторов, воспринимающих в первом случае свет определенной длины волны, а во втором — необычную для организма химическую молекулу лиганда, связывающуюся с этим рецептором. При поступлении к клетке сигнала, воспринимаемого ее новым рецептором, в зависимости от молекулярных особенностей рецептора, множество типов которых уже создано, активность клетки, например, частота разрядов нейрона, повышается или наоборот снижается. Из двух подходов, обеспечивающих избирательную по типу клеток и анатомической локализации изменение активности нейронов, хемогенетика, особенно в варианте DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) [Sternson, Roth, 2014] более привлекательна для анализа и модуляции функции нейронных сетей, участвующих в проявлении поведенческих свойств организма, чем оптогенетика. Освещение групп нейронов, активность которых необходимо оптогенетически модулировать [Fenno et al., 2011; Дыгало, 2015], требует подведения к этим нейронам света с помощью инвазивной волоконной оптики от внешнего источника или источника света, прикрепленного к голове, что, наряду со сравнительно высокими требованиями к освещенности [Pisanello et al., 2018] и эффективности стимуляции или ингибирования нейронов в течение длительных периодов времени, ограничивает применимость оптогенетики в исследованиях, предполагающих относительно продолжительные тесты в состоянии “свободного” по-

ведения. Вместе с тем хомогенетический подход используется сейчас в основном для функционального картирования связей между отдельными структурами мозга [Roelofs et al., 2017] и/или уточнения функции отдельных групп нейронов [Ma et al., 2017; Giorgi et al., 2017; Yun et al., 2018]. Естественное преимущество хомогенетики по сравнению с другими имеющимися в настоящее время способами влияния на активность нейронов, даже с таким прецизионным по анатомической нацеленности, направлению воздействия (стимуляция или ингибирование), а также типу регулируемых клеток, как оптогенетика, заключается в возможности одним и тем же лигандом активировать одни и одновременно ингибировать другие участки нейронной сети в условиях свободного поведения животных [Campbell, Marchant, 2018]. Это преимущество обуславливает возможность хомогенетического подхода прицельно модифицировать в желаемом направлении коннективность взаимодействующих структур мозга. Анатомические контакты обеспечивают основу для функциональной связи конкретных областей мозга в нейронной сети, а понимание того, как функциональная и эффективная коннективности реализуются в психоэмоциональном состоянии, можно получить, манипулируя активностями нейронных популяций и наблюдая за возникающими при этом психоповеденческими эффектами.

Несмотря на многочисленные исследования механизмов депрессивных расстройств, а также возможных способов их коррекции, до сих пор остается неясным, является ли нарушение коннективности одним из нейрофизиологических проявлений или же одной из причин депрессивного состояния. В имеющейся в настоящее время литературе коннективность и ее изменения описываются лишь как ассоциированные с тем или иным психоэмоциональным состоянием. Установлению причинно-следственной связи между ними могут способствовать исследования эффектов модуляции коннективности – синхронного однонаправленного или разнонаправленного (повышение–повышение, повышение–снижение, снижение–повышение, снижение–снижение) – нейронов, взаимодействующих в процессе проявления индуцированного стрессом депрессивно-подобного поведения структур мозга, таких как, например, префронтальная кора и гиппокамп. Хомогенети-

ческий подход предоставляет реальную возможность такого исследования. В настоящее время имеются генетические конструкции, кодирующие DREADDs, как повышающие разрядную активность нейронов (hM3D[Gq]-mCherry), так и снижающие ее (hM4D[Gi]-mCherry) после взаимодействия с синтетическим лигандом (Clozapine-N-oxide – CNO) [Roth, 2016]. Экспрессия таких DREADDs в отделах мозга позволит оценить возможность специфическим по направлению активирующим или угнетающим одновременным хомогенетическим воздействием на активность нейронов взаимодействующих структур головного мозга целенаправленно модулировать психоэмоциональное состояние организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об ассоциации нарушений взаимодействия структур мозга – коннективности, с проявлением симптомов большой депрессии. При психопатологии наблюдается усиление коннективности между одними звеньями и, напротив, ее ослабление между другими участками сети проявления психоэмоционального состояния. Нарушения коннективности при депрессии и возможности ее коррекции антидепрессантами воздействиями, как фармакологическими, так и методами глубокой и транскраниальной стимуляции мозга, активно исследуются и используются для диагностики депрессивного состояния. Недостатками этих воздействий является их неизбирательное влияние на активирующие или тормозные нейроны и неспособность обеспечить разнонаправленное одновременное повышение и понижение активности нейронов разных участков сети. Избирательность по типу нейронов и одновременное повышение и понижение активности необходимых звеньев сети способен обеспечить хомогенетический подход. Этот подход основан на экспрессии в желаемом типе нейронов новых для организма белков-рецепторов, воспринимающих необычную для организма химическую молекулу лиганда. Имеются генетические конструкции, кодирующие такие рецепторы, которые, взаимодействуя с лигандом, повышают или, наоборот, снижают разрядную активность нейронов, что позволяет целенаправленно изменять активность взаимодействующих

структур головного мозга, т.е. их коннективность. В результате может быть установлено, являются ли особенности коннективности при депрессии лишь ассоциированным с этим состоянием нейрофизиологическим проявлением или ее причиной. Ослабление в таком исследовании симптомов психопатологии способно указать направление последующих трансляционных исследований применения хемогенетического подхода для помощи пациентам с тяжелыми формами устойчивой к терапии депрессии.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда 19-15-00093.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Дыгало Н.Н.* Оптогенетический подход к исследованию центральных механизмов регуляции поведения. *Успехи физиологических наук.* 2015. 46 (2): 17–23.
- Минеева О.А., Бурцев М.С., Анохин К.В.* Подходы к изучению механизмов геномной и синаптической пластичности в сетях нервных клеток, культивируемых на мультиэлектродных матрицах. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2012. 62 (3): 261–269.
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Селивёрстов Ю.А., Лагода Д.Ю., Сергеев Д.В., Кремнева Е.И., Змейкина Э.А., Легостаева Л.А., Рябинкина Ю.В., Червяков А.В., Пойдашева А.Г.* Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя. *Неврологический журнал.* 2016. 21 (1): 4–12.
- Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н.* Нейробиологические основы депрессивных расстройств и действия антидепрессантов. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2010. 60 (2): 138–152.
- Abdallah C.G., Wrocklage K.M., Averill C.L., Akiki T., Schweinsburg B., Roy A., Martini B., Southwick S.M., Krystal J.H., Scott J.C.* Anterior hippocampal dysconnectivity in posttraumatic stress disorder: a dimensional and multimodal approach. *Transl. Psychiatry.* 2017. 7 (2): e1045.
- Campbell E.J., Marchant N.J.* The use of chemogenetics in behavioural neuroscience: receptor variants, targeting approaches and caveats. *Br. J. Pharmacol.* 2018. 175 (7): 994–1003.
- Chaki S., Fukumoto K.* Potential of Glutamate-Based Drug Discovery for Next Generation Antidepressants. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015. 8 (3): 590–606.
- de Sousa R.T., Loch A.A., Carvalho A.F., Brunoni A.R., Haddad M.R., Henter I.D., Zarate C.A., Machado-Vieira R.* Genetic Studies on the Tripartite Glutamate Synapse in the Pathophysiology and Therapeutics of Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2017. 42 (4): 787–800.
- Drevets W.C., Price J.L., Furey M.L.* Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct. Funct.* 2008. 213 (1–2): 93–118.
- Duman R.S., Monteggia L.M.* A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry.* 2006. 59 (12): 1116–1127.
- Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H.* Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron.* 2019. 102 (1): 75–90.
- Dygalo N., Drozd U.S., Kalinina T.S., Sukhareva E.V., Bulygina V.V., Shishkina G.T., Lanshakov D.A.* Ketamine improves depressive symptoms caused by stress and induces c-Fos expression in the brain resembling some effects of stress. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019. 29 (1): S212.
- Dygalo N., Lanshakov D.A., Drozd U.S., Sukhareva E.V., Bulygina V.V., Kalinina T.S.* Optogenetic activation of the CA1 hippocampal pyramidal neurons induces a depressive-like behavioral phenotype. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. 26 (2): S277–S278.
- Dygalo N.N., Shishkina G.T., Kalinina T.S., Yudina A.M., Ovchinnikova E.S.* Effect of repeated treatment with fluoxetine on tryptophan hydroxylase-2 gene expression in the rat brainstem. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006. 85 (1): 220–227.
- Gass N., Becker R., Sack M., Schwarz A.J., Reinwald J., Cosa-Linan A., Zheng L., von Hohenberg C.C., Inta D., Meyer-Lindenberg A., Weber-Fahr W., Gass P., Sartorius A.* Antagonism at the NR2B subunit of NMDA receptors induces increased connectivity of the prefrontal and subcortical regions regulating reward behavior. *Psychopharmacology (Berl).* 2018. 235 (4): 1055–1068.
- Giorgi A., Migliarini S., Galbusera A., Maddaloni G., Mereu M., Margiani G., Gritti M., Landi S, Trovato F., Bertozzi S.M., Armirotti A., Ratto G.M., De Luca M.A., Tonini R., Gozzi A., Pasqualetti M.* Brain-wide Mapping of Endogenous Serotonergic Transmission via Chemogenetic fMRI. *Cell Rep.* 2017. 21 (4): 910–918.
- Gong Q., He Y.* Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol. Psychiatry.* 2015. 77 (3): 223–235.
- Hamilton J.P., Chen G., Thomason M.E., Schwartz M.E., Gotlib I.H.* Investigating neural primacy in Major Depressive Disorder: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI time-series data. *Mol. Psychiatry.* 2011. 16 (7): 763–772.
- Hillhouse T.M., Porter J.H.* A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2015. 23 (1): 1–21.

- Jankord R., Herman J.P.* Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. 1148: 64–73.
- Jun C., Choi Y., Lim S.M., Bae S., Hong Y.S., Kim J.E., Lyoo I.K.* Disturbance of the glutamatergic system in mood disorders. *Exp. Neurobiol.* 2014. 23 (1): 28–35.
- Fanselow M.S., Dong H.W.* Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron.* 2010. 65 (1): 7–19.
- Fenko L., Yizhar O., Deisseroth K.* The development and application of optogenetics. *Annu. Rev. Neurosci.* 2011. 34: 389–412.
- Kandilarova S., Stoyanov D., Kostianev S., Specht K.* Altered Resting State Effective Connectivity of Anterior Insula in Depression. *Front. Psychiatry.* 2018. 9: 83.
- Krishnan V., Nestler E.J.* The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008. 455 (7215): 894–902.
- Lethbridge R., Allen N.B.* Mood induced cognitive and emotional reactivity, life stress, and the prediction of depressive relapse. *Behav. Res. Ther.* 2008. 46 (10): 1142–1150.
- Li B.J., Friston K., Mody M., Wang H.N., Lu H.B., Hu D.W.* A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. *CNS Neurosci. Ther.* 2018. 24 (11): 1004–1019.
- Lipsman N., Sankar T., Downar J., Kennedy S.H., Lozano A.M., Giacobbe P.* Neuromodulation for treatment-refractory major depressive disorder. *CMAJ.* 2014. 186 (1): 33–39.
- Ma S., Allocca G., Ong-Pålsson E.K., Singleton C.E., Hawkes D., McDougall S.J., Williams S.J., Bathgate R.A., Gundlach A.L.* Nucleus incertus promotes cortical desynchronization and behavioral arousal. *Brain Struct. Funct.* 2017. 222 (1): 515–537.
- Manning C.E., Williams E.S., Robison A.J.* Reward Network Immediate Early Gene Expression in Mood Disorders. *Front. Behav. Neurosci.* 2017. 11: 77.
- MacQueen G., Frodl T.* The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol. Psychiatry.* 2011. 16 (3): 252–264.
- Moghaddam B., Javitt D.* From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2012. 37 (1): 4–15.
- Pisanello M., Pisano F., Sileo L., Maglie E., Bellistri E., Spagnolo B., Mandelbaum G., Sabatini B.L., De Vittorio M., Pisanello F.* Tailoring light delivery for optogenetics by modal demultiplexing in tapered optical fibers. *Sci. Rep.* 2018. 8 (1): 4467.
- Philip N.S., Barredo J., van't Wout-Frank M., Tyrka A.R., Price L.H., Carpenter L.L.* Network Mechanisms of Clinical Response to Transcranial Magnetic Stimulation in Posttraumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder. *Biol. Psychiatry.* 2018. 83 (3): 263–272.
- Roelofs T.J.M., Verharen J.P.H., van Tilborg G.A.F., Boekhoudt L., van der Toorn A., de Jong J.W., Luijendijk M.C.M., Otte W.M., Adan R.A.H., Dijkhuizen R.M.* A novel approach to map induced activation of neuronal networks using chemogenetics and functional neuroimaging in rats: A proof-of-concept study on the mesocorticolimbic system. *Neuroimage.* 2017. 156: 109–118.
- Rolls E.T., Cheng W., Gilson M., Qiu J., Hu Z., Ruan H., Li Y., Huang C.C., Yang A.C., Tsai S.J., Zhang X., Zhuang K., Lin C.P., Deco G., Xie P., Feng J.* Effective Connectivity in Depression. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 2018. 3 (2): 187–197.
- Roth B.L.* DREADDs for Neuroscientists. *Neuron.* 2016. 89 (4): 683–694.
- Sanacora G., Treccani G., Popoli M.* Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology.* 2012. 62 (1): 63–77.
- Savitz J., Drevets W.C.* Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009. 33 (5): 699–771.
- Schratt G.M., Tuebing F., Nigh E.A., Kane C.G., Sabatini M.E., Kiebler M., Greenberg M.E.* A brain specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature.* 2006. 439 (7074): 283–289.
- Sinha R., Lacadie C.M., Constable R.T., Seo D.* Dynamic neural activity during stress signals resilient coping. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2016. 113 (31): 8837–8842.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Dygalo N.N.* Up-regulation of tryptophan hydroxylase-2 mRNA in the rat brain by chronic fluoxetine treatment correlates with its antidepressant effect. *Neuroscience.* 2007. 150 (2): 404–412.
- Sternson S.M., Roth B.L.* Chemogenetic tools to interrogate brain functions. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014. 37: 387–407.
- Stepanichev M., Dygalo N.N., Grigoryan G., Shishkina G.T., Gulyaeva N.* Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers. *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014: 932757.
- Ye X., Kapeller-Libermann D., Travaglia A., Inda M.C., Alberini C.M.* Direct dorsal hippocampal-prelimbic cortex connections strengthen fear memories. *Nat. Neurosci.* 2017. 20 (1): 52–61.
- Yun S., Reynolds R.P., Petrof I., White A., Rivera P.D., Segev A., Gibson A.D., Suarez M., DeSalle M.J., Ito N., Mukherjee S., Richardson D.R., Kang C.E.,*

Ahrens-Nicklas R.C., Soler I., Chetkovich D.M., Kourrich S., Coulter D.A., Eisch A.J. Stimulation of entorhinal cortex-dentate gyrus circuitry is antidepressive. *Nat. Med.* 2018. 24 (5): 658–666.

Zhang L., Wu H., Xu J., Shang J. Abnormal Global Functional Connectivity Patterns in Medication-Free Major Depressive Disorder. *Front. Neurosci.* 2018. 12: 692.

NEURONAL NETWORK ASPECT OF ETIOLOGY AND TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS

N. N. Dygalo^{a,b,#} and G. T. Shishkina^a

^a *Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia*

^b *Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

[#] *e-mail: dygalo@bionet.nsc.ru*

Mechanisms of major depression, including neurotransmitter, neuroendocrine, neurotrophic, immunological, and molecular-genetic processes, now extended by experimental and clinical data on the impact of impairments in the interaction of brain structures – connectivity in the etiology of this pathology. According to this information, the manifestations of depression and the additional possibilities of its therapy are not only, and may be not so much in the intra-neuronal and/or synaptic processes, as in the coordinated normal or aberrant neuron activity of the network involved in the manifestation of the psycho-emotional state of the individual. The review considers modern neuronal network aspects of the etiology and possible approaches to the treatment of depressive disorders.

Keywords: depression, brain, connectivity, neural networks, circuitopathy, chemogenetics