БИОХИМИЯ, 2021, том 86, вып. 6, с. 787 – 804

УДК 57.052;57.053;57.054

АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СТРЕССОМ ГИППОКАМПАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОБЩИЕ ДЛЯ ЭПИЛЕПСИИ И КОМОРБИДНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Обзор

© 2021 Н.В. Гуляева[1,2]

[1] *Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, 117485 Москва, Россия; электронная почта: nata_gul@ihna.ru*

[2] *Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева, 115419 Москва, Россия*

Поступила в редакцию 24.02.2021
После доработки 30.03.2021
Принята к публикации 30.03.2021

В обзоре рассматриваются молекулярно-клеточные механизмы, общие для эпилептических и депрессивных расстройств. Коморбидные эпилепсия височной доли и депрессия ассоциированы с нарушениями функционирования гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси и вызванными избытком глюкокортикоидов нарушениями функции и структуры гиппокампа, ключевого региона мозга для обучения/памяти и эмоций. Селективная чувствительность гиппокампа к стрессу, опосредованная рецепцией секретируемых при стрессе глюкокортикоидных гормонов, является «ценой» высокой функциональной пластичности и плейотропности этой лимбической структуры. Общие молекулярно-клеточные механизмы включают нарушения функции глюкокортикоидных рецепторов, нейротрансмиттерных систем, нейротрофических факторов и развитие нейровоспаления, приводящие к нейродегенерации и гибели нейронов гиппокампа. Наряду с этим происходит нарушение нейрогенеза в субгранулярной нейрогенной нише и формирование аберрантных нейронных сетей. Эти глюкокортикоид-зависимые процессы лежат в основе измененной стресс-реактивности и развития ассоциированных с хроническим стрессом коморбидных патологий, в частности височной эпилепсии и депрессивных расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, эпилепсия височной доли, депрессия, гиппокамп, глюкокортикоиды, стресс, нейровоспаление, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная ось, нейрогенез, нейронные сети.

DOI: 10.31857/S0320972521060038

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний, от которого в мире страдает около 70 млн человек. Оно характеризуется периодическими спонтанными судорогами, обусловленными гипервозбудимостью и гиперсинхронизацией нейронов мозга. Эпилептические расстройства ассоциированы с различными этиологическими факторами – генетическими, инфекционными, травматическими, сосудистыми, токсическими, опухолевыми и др. Почти у трети пациентов эпилепсия фармакорезистентна. Эпилептический мозг является примером хронического нарушения нейропластичности (функциональных и структурных изменений в мозге, позволяющих адаптироваться к условиям внешней среды, обучаться, запоминать информацию, а также восстанавливать мозг после повреждения), в основе которой лежат биохимические процессы в синапсах и других компартментах нейронов [1].

Эпилепсия характеризуется судорожными припадками, но также часто может быть ассоциирована с коморбидными когнитивными и психическими расстройствами [2]. Распространенность сопутствующих психических заболеваний у пациентов с эпилепсией относительно высока: каждый третий пациент в течение своей жизни испытывал психическое расстройство, как правило, расстройства настроения и тревожность. Психические коморбидные заболевания часто предшествуют возникновению судорожного расстройства и влияют на качество жизни пациентов и течение эпилепсии в нескольких аспектах. В частности, это худшая переносимость фармакотерапии противоэпилептически-

Принятые сокращения: BDNF – нейротрофический фактор мозга; ГГАКС – гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система (ось); ГК – глюкокортикоиды; ГР – глюкокортикоидные рецепторы; ЭВД – эпилепсия височной доли.

ми препаратами, развитие ятрогенных психиатрических симптомов от фармакологического и хирургического лечения, повышенный риск смертности и увеличение экономического бремени для пациента, семьи и общества в целом. Важность проблемы такова, что идет обсуждение среди специалистов, не следует ли включить сопутствующие психиатрические заболевания в классификацию эпилепсий [3].

Депрессия – одно из наиболее инвалидизирующих из сопутствующих эпилепсии заболеваний, она оказывает глубокое негативное влияние на качество жизни пациентов с эпилепсией. Связь между депрессией и эпилепсией, известная с древних времен, до настоящего времени до конца не изучена. Долгое время депрессивные расстройства рассматривались только как выражение реактивного процесса на стрессорные факторы существования больного эпилепсией. Однако эпилепсия и сопутствующие психические заболевания имеют сложную взаимозависимость, которая может проявляться как их высокой коморбидностью, так и наличием двунаправленной связи, в результате чего не только люди с эпилепсией подвергаются большему риску развития психических расстройств, но и пациенты с первичными психическими расстройствами подвергаются более высокому риску развития эпилепсии [4]. Такая связь может быть объяснена только наличием общих патогенетических механизмов этих заболеваний. Действительно, полученные за последние три десятилетия данные продемонстрировали общие для эпилепсии и депрессии биохимические, нейропатологические и нейрофизиологические изменения. Они подтверждены исследованиями на животных моделях и опосредуют как развитие расстройств настроения, так и развитие судорожной активности.

Среди множества различных форм эпилепсии наиболее распространенным эпилептическим синдромом у взрослых является эпилепсия височной доли (ЭВД). По разным данным от 30 до 70% пациентов с ЭВД имеют нервно-психические осложнения, наиболее часто это расстройства депрессивного спектра. Коморбидные расстройства настроения у пациентов с ЭВД включают расстройства личности (особенно обсессивно-компульсивные расстройства) и «большую» депрессию (major depressive disorder), наиболее часто проявляющиеся при фармакорезистентной (лекарственно-устойчивой, рефрактерной) ЭВД с гиппокампальным (мезиальным височным) склерозом [5, 6]. Частота депрессии колеблется от 20 до 55% у пациентов с рефрактерной эпилепсией, большинство которых составляют пациенты с ЭВД, ассоциированной со склерозом гиппокампа. Для пациентов с рефрактерной эпилепсией характерна высокая частота дисфункциональных личностных паттернов, различающихся в зависимости от эпилептогенной зоны [7, 8]. Интересно, что к факторам риска коморбидной депрессии при ЭВД, помимо фармакорезистентности, относится и пол: женщины страдают чаще, что в целом характерно для депрессивных расстройств [9].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ КОМОРБИДНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ И ДЕПРЕССИИ

Существование общих патогенетических механизмов при первичных психических расстройствах и эпилепсии было постулировано в качестве одной из ведущих гипотез для объяснения их тесной взаимосвязи. Для проверки этой гипотезы применяют анализ нейробиологических характеристик расстройств настроения и эпилепсии [4]. На животных моделях были получены данные о том, как нейробиологические аспекты расстройств настроения могут индуцировать эпилептогенный процесс. Анализ этих данных помогает объяснить повышенный риск развития эпилепсии, в частности фармакорезистентной ЭВД, у пациентов с первичными расстройствами настроения. Указанные исследования подтверждают существование общих патогенетических механизмов, функционирующих как при депрессивных и, вероятно, тревожных расстройствах, так и при эпилепсии, и могут объяснить их относительно высокую коморбидность, двунаправленную связь и худшее течение судорожного расстройства, связанного с предшествующим анамнезом депрессии [2, 4]. Авторы этого анализа справедливо отмечают, что имеющиеся данные представляют собой лишь вершину айсберга, а исследования в этой области только начинаются.

При изучении моделей эпилепсии на животных депрессивно-подобное поведение отчаяния (неподвижность в тесте принудительного плавания) и ангедония (отсутствие предпочтения подслащенной воды) были описаны на модели абсансной эпилепсии (линия крыс WAG/Rij), а также на моделях ЭВД. Литий-пилокарпиновая модель эпилептического статуса с последующим периодом эпилептогенеза в течение нескольких недель является одной из наиболее адекватных моделей ЭВД. У животных при этом наблюдаются повреждения мозга, в первую очередь гиппокампа, и изменения нейропластичности, напоминающие таковые при ЭВД у человека. Обе модели эпилепсии вызывают развитие поведен-

ческих симптомов отчаяния, ангедонию и изменения в серотонинергических путях гиппокампа [10], а также ряд других биохимических изменений. Эти изменения непосредственно или опосредованно затрагивают гиппокамп, включая избыточную активацию гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАКС) и провоспалительные процессы.

ЭПИЛЕПСИЯ КАК МОДЕЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Депрессивные расстройства относят к стресс-зависимым заболеваниям, для которых ключевая роль различных стрессорных факторов (в т.ч. стресса в раннем возрасте и хронического стресса) и нарушения стресс-реактивности в патогенезе заболевания подтверждена многочисленными экспериментальными [11–14] и клиническими данными [15–20]. Однако роли стрессорных факторов в эпилептогенезе и при эпилепсии уделяется значительно меньше внимания. Результаты клинических исследований, а также данные животных моделей о роли стрессорных факторов в патогенезе эпилепсии свидетельствуют о том, что стресс является важным фактором развития эпилепсии путем ряда механизмов, а само заболевание может быть рассмотрено как модель хронического стресса.

Гормоны стресса глюкокортикоиды (ГК – кортизол у человека и кортикостерон у лабораторных грызунов), секретируемые в кровь в результате функционирования ГГАКС, оказывают непрерывное действие на мозг. Естественные изменения их уровней происходят в результате ультрадианных или циркадианных ритмов и в стрессогенных ситуациях [21]. Клетки мозга экспрессируют два типа кортикостероидных рецепторов, глюкокортикоидные (ГР) и минералокортикоидные (МР), различающиеся по регионарному распределению и аффинности. Эти рецепторы опосредуют как быстрые негеномные, так и более медленные геномные эффекты в нейронах (мембранные и цитоплазматические кортикостероидные рецепторы соответственно). Именно поэтому естественные, в частности вызванные стрессом, сдвиги в уровне ГК ассоциированы со сложным временным и регионарным паттерном нейронной активности. Изменения активности клеток мозга и соответствующих нейронных сетей приводят к когнитивным и эмоциональным сдвигам [22]. Непосредственно после стресса на пике концентрации ГК повышается активность областей мозга, вовлеченных в эмоциональные ответы, а в последующий период – в высшие когнитивные функции. Гиппокамп, структура лимбической системы с максимальной плотностью кортикостероидных рецепторов, является важной как для когнитивной функции (дорсальный/задний гиппокамп), так и для эмоциональной сферы (вентральный/передний гиппокамп). Соответственно, именно регуляция функции гиппокампа гормонами стресса становится ключевой для реакции организма на стресс [21, 23]. Важно также, что в отличие от других структур мозга, в гиппокампе базальная мембрана покрывает только 30% поверхности сосудов [24], что облегчает доставку гормонов в нейроны. Сбалансированный ответ в обеих фазах острого стресса, на пике ГК и при последующем снижении их уровня, необходим для преодоления стресса. Однако при хроническом стрессе этот баланс нарушается, особенно у генетически уязвимых индивидов, и это приводит к усилению проявления заболевания. Это касается и психических расстройств, и неврологических заболеваний, в частности эпилепсии. Как системы стресс-реактивности, так и судорожная активность существенно зависят от эндогенных нейростероидов, обладающих важной нейрофизиологической активностью. Нейростероиды взаимодействуют с глутамат-, серотонин-, адрен- и ГАМКергической системами, потенциал-зависимыми катионными и анионными каналами, системами нейротрофинов и др. Нарушения уровней нейростероидов ассоциированы с нейровоспалением и стресс-индуцированными заболеваниями, а также депрессией и эпилепсией [25].

К настоящему времени стало очевидным, что факторы стресса являются ключевыми в патогенезе эпилепсии на ранних ее стадиях. Судорожная активность является одним из последствий раннего стресса; и хотя лежащие в основе этого феномена механизмы остаются малоизученными, имеются свидетельства вовлеченности в этот процесс глутамат-, ГАМК- и адренергической систем [26].

Для исследования ассоциации эпилепсии и стресса у пациентов используется несколько подходов. При опросе пациенты с эпилепсией зачастую сообщают, что именно стрессорные события запускают у них судорожные приступы. Тем не менее доклинические, эпидемиологические и клинические исследования связи стресса с эпилепсией дают довольно противоречивые результаты. Экспериментальные результаты большинства доклинических исследований подтверждают, что хронический стресс усугубляет проявления эпилепсии, а в некоторых случаях может служить ее причиной [27, 28], однако данные клинических исследований не так однозначны. Негативное влияние депрессии на

контроль судорожных расстройств было задокументировано в различных исследованиях [29]. У большинства пациентов с эпилепсией, которые отмечают стресс как индуктор приступов, обнаруживаются тревожность, депрессия или детская травма в анамнезе, в отличие от тех, которые не считают стресс важным фактором начала приступов. При этом большинство пациентов со стресс-индуцированными судорогами, использующих методы снижения уровня стресса для облегчения приступов, считают этот подход эффективным [30]. Несмотря на то что механизмы проэпилептических эффектов стресса до сих пор остаются недостаточно изученными, вероятно, для целей формализации анализа биологических механизмов патогенеза эпилепсии ее целесообразно рассматривать как модель хронического стресса.

Медиаторы стресса, гормоны и нейротрансмиттеры связываются с рецепторами в различных структурах мозга, и в первую очередь в гиппокампе, чувствительном к стрессу и легко развивающем судорожную активность. Взаимодействие медиаторов стресса с рецепторами в гиппокампе влияет на возбудимость отдельных нейронов и нервных сетей. Важно, что в зависимости от многих факторов медиаторы демонстрируют уникальные пространственно-временные профили, определяющие природу сложных комбинаторных эффектов на возбудимость сетей гиппокампа и генерацию судорог [31]. Несмотря на многочисленные клинические свидетельства того, что стресс может быть триггерным фактором развития приступов у пациентов с эпилепсией, у этих пациентов мало изучено состояние ГГАКС, определяющее стресс-реактивность. Невзирая на существенный разброс данных, который может быть отчасти связан с приемом противоэпилептических препаратов, в большинстве исследований выявлены ассоциации приступов с усилением стрессорной нагрузки и повышением уровня кортизола [32]. При этом высокая частота приступов ассоциирована с повышением уровнем кортизола и более низкой функциональной коннективностью мозга. Выраженность психологического дистресса, реализованная в первую очередь в депрессивных и тревожных расстройствах, при эпилепсии существенно выше, чем при многих других заболеваниях. Ряд исследователей предполагает, что эти коморбидные состояния вносят даже больший вклад в ухудшение качества жизни пациентов, чем сама эпилепсия [33]. Очевидно, что нейробиологическая связь между психиатрическими расстройствами и эпилепсией в существенной степени опосредована стрессом, вовлеченным в психо- и патофизиологические механизмы.

Как было указано выше, наиболее частой коморбидностью эпилепсии являются депрессивные эпизоды, встречаемость которых, в зависимости от исследуемых когорт, может превышать 50% [34]. Депрессия относится к заболеваниям, в основе патогенеза которых лежит неспособность пациента адекватно справляться со стрессорными нагрузками. Проявления депрессии при эпилепсии включают много взаимодействующих нейробиологических и психосоциальных детерминант, в т.ч. клинические проявления эпилепсии (частоту и тип приступов, источник и его латерализацию), нейрохимические и ятрогенные механизмы. Наиболее понятным и реалистичным (хотя лишь частичным) объяснением депрессивной симптоматики при эпилепсии является тот факт, что больной находится под действием хронического мультифакторного стресса. Неопределенность и непредсказуемость приступов вызывает чувства уныния, одиночества, отчаяния, низкую самооценку и самоупреки, что может привести к социальной изоляции, социальной стигматизации и бессилию. Депрессия часто рассматривается как реакция на социальную стигму и связанное с ней пониженное качество жизни, а частота депрессии и суицидальности у пациентов с эпилепсией в 4–5 раз выше, чем в здоровой популяции [35]. Симптомы тревожности также часто ассоциированы с эпилепсией, хотя в целом независимы от приступов. Нередко они проявляются перииктально («около» судорожного приступа) и классифицируются в соответствии с этим на преиктальные, иктальные и постиктальные, хотя, как полагают, в целом происходят независимо от приступов. Как и в случае депрессии, отмечается двусторонняя патофизиологическая связь между тревожным расстройством и эпилепсией. У некоторых пациентов тревога инициирует приступы; для понимания и объяснения этого феномена используют концепции стресса и возбуждения (arousal) [36]. Приступы, источник которых находится в лимбических сетях, включающих амигдалу, могут иметь симптомологию, связанную со страхом.

Анализ имеющихся к настоящему времени данных свидетельствует о том, что факторы стресса, действующие в раннем онтогенезе или на взрослый организм, могут являться эпилептогенными и инициировать развитие эпилепсии. Эти факторы могут быть хроническими и действовать при эпилептогенезе и развившемся заболевании, либо однократно, запуская молекулярные процессы, лежащие в основе эпилепсии и коморбидной депрессии (подробно рассмотрены в статьях [27, 37, 38]). На пациента с эпилепсией действует целый комплекс хрони-

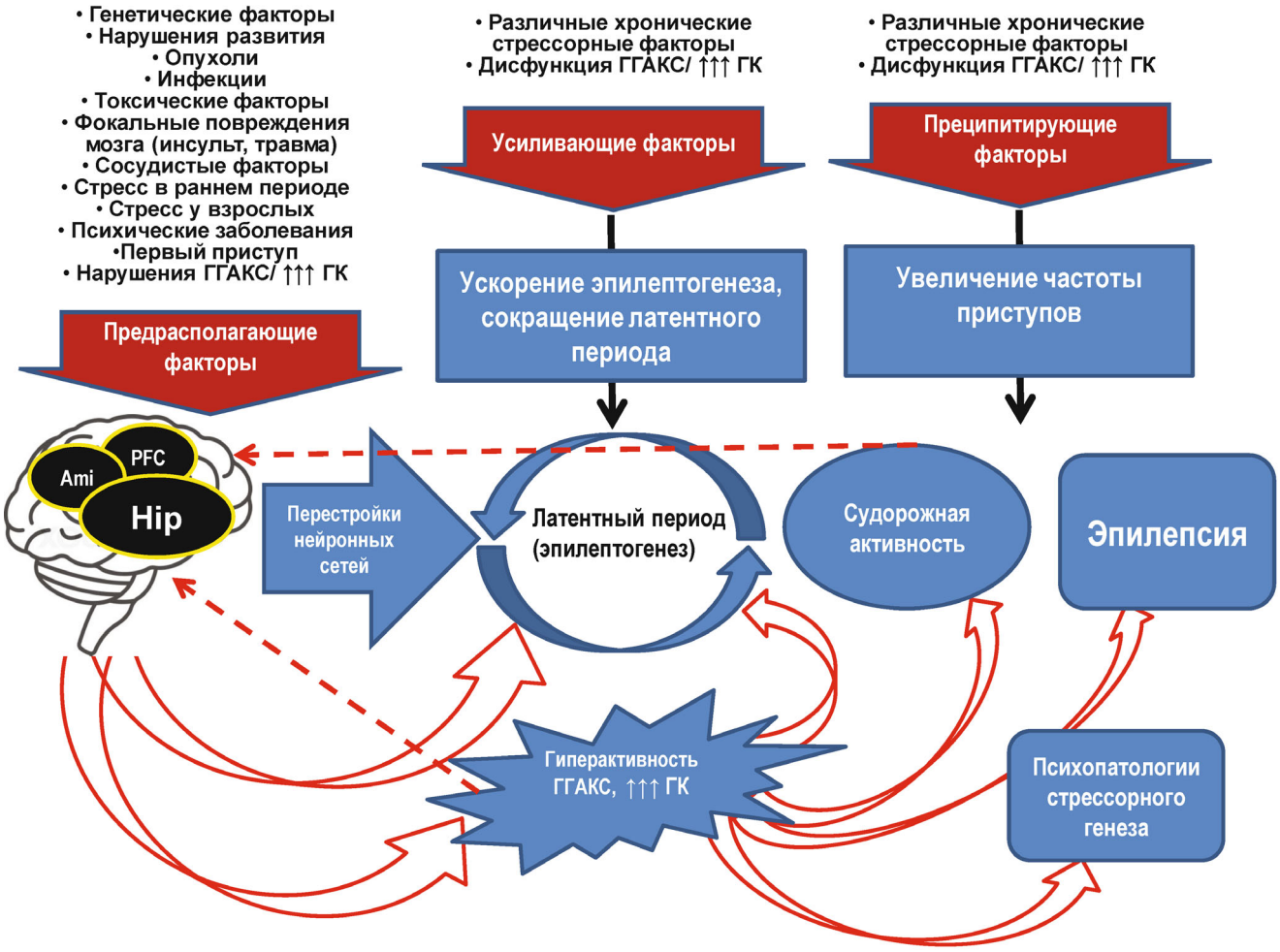

Рис. 1. Общие факторы развития эпилепсии и коморбидной психопатологии. Указаны группы факторов, предрасполагающих и усиливающих эпилептогенез, а также преципитирующих судорожные приступы. Схема составлена на основании данных, приведенных в работах [27, 29, 37, 40]. ГК – глюкокортикоиды; ГГАКС – гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система; Ami – амигдала; Hip – гиппокамп; PFC – префронтальная кора. (С цветными вариантами рисунков можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/)

ческих стрессорных факторов, психологических и физических. По сути, коморбидные эпилепсии, депрессивные и тревожные расстройства и подтверждают хронизацию неизбегаемого стресса. Представление об эпилепсии как модели хронического стресса схематически отражено на рисунке 1, где приведены стрессорные проэпилептические факторы, действующие в разные периоды развития эпилепсии. Также показана их потенциальная связь с развитием психопатологии: указаны группы предрасполагающих, усиливающих эпилептогенез и преципитирующих судорожные приступы факторов. При этом устойчивые нарушения ГГАКС представляются ключевыми в развитии коморбидных эпилепсии и депрессии. Вначале это избыточная активация системы, затем, на стадии хронической депрессии, наступает истощение ГГАКС [39].

При неконтролируемом хроническом стрессе гиперкортизолемия (в экспериментах на животных – гиперкортикостеронемия) становится важнейшим компонентом при формировании порочного круга коморбидности эпилепсии и депрессии, в основе которого лежат стрессорные и нейрогуморальные факторы [41]. Следствием развивающихся на фоне дисфункции ГГАКС коморбидных депрессии и ЭВД становится усиление действия взаимно потенцирующих хронических стрессорных факторов, в качестве которых начинают выступать и сами заболевания, в частности осознание пациентом своего состояния. В основе такого порочного круга лежит тот факт, что ГГАКС контролирует как стрессорный ответ, так и судорожную активность, потому что гормоны стресса, в первую очередь ГК, влияют и на возбудимость нейро-

Рис. 2. Порочный круг коморбидности эпилепсии и депрессии, в основе которого лежат стрессорные и нейрогуморальные факторы. Следствия развивающихся на фоне дисфункции ГГАКС коморбидных депрессии и ЭВД представляют собой взаимно усиливающие коморбидную патологию стрессорные факторы, образующие порочный круг и способствующие развитию и усугублению обоих заболеваний. Хронический стресс (в т.ч. ассоциированный с эпилепсией) приводит к дисфункции ГГАКС, что в свою очередь вызывает нарушение стресс-реактивности, углубляя эту дисфункцию, результатом которой является развитие депрессивного расстройства. Развитие депрессии, в свою очередь, усиливает дисфункцию ГГАКС, выступая в качестве дополнительного хронического стрессорного фактора для пациента. При этом стресс посредством механизмов разного уровня приводит к запуску судорожных приступов и увеличению их частоты. Утяжеление эпилепсии также ассоциировано с усилением хронического стресса и коморбидной депрессии

нов, и на их чувствительность к судорожной активности [42, 43] (рис. 2).

ГИППОКАМПАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭВД, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ КОМОРБИДНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ И ДЕПРЕССИИ

Стадийность изменений нейропластичности в гиппокампе при ЭВД. На примере ЭВД, наиболее распространенной и изученной формы эпилепсии у взрослых, затрагивающей структуру и функционирование гиппокампа, можно проследить стадийность изменений нейропластичности. Основными фазами, противоположными по направлению, являются активный эпилептогенез и стадия сформировавшейся ЭВД [44–46]. В период эпилептогенеза происходят события, приводящие к формированию эпилептических нейронных сетей и соответствующей коннектопатии. Это изменения глутаматергических и ГАМКергических нейронов (рис. 3), усиление аберрантного нейрогенеза, аксональный спрутинг и ремоделирование дендритов, в частности за счет избыточного усиления системы нейротрофического фактора мозга (BDNF, brain derived neurotrophic factor) в специфических областях гиппокампа. По мере развития эпилептогенеза

эта стадия аберрантной суперпластичности сменяется формированием эпилептогенного очага, функционирование которого сопровождается противоположными событиями, приводящими к ограничению пластичности: истощением системы BDNF, нейровоспалением, повреждением аксонов, нейродегенерацией, гибелью нейронов, склерозом гиппокампа, подавлением субгранулярного нейрогенеза (рис. 3).

Центральная роль ГГАКС в коморбидности эпилепсии и депрессии. Перестройка синаптических связей и нейронных сетей в процессе эпилептогенеза в значительной степени инициируется нарушениями ГГАКС. Контроль большинства ключевых механизмов, опосредующих эпилептогенез и формирование зрелых эпилептических сетей при ЭВД, нарушается также и при депрессивных расстройствах, которые, как правило, также связаны с дисфункцией ГГАКС. Другие общие механизмы, включая истощение BDNF, активацию микроглии, нейровоспаление, нарушение нейрогенеза и нейродегенерацию [40, 48], изменения в нейромедиаторных системах (глутамат-, серотонин-, моноамин- и ГАМКергической) [49], часто также связаны с ГГАКС прямо или опосредованно.

Исследования последних лет подтверждают наличие гиперактивной ГГАКС и повышенного уровня ГК у пациентов с ЭВД. Избыток ГК стимулирует возбудимость нейронов, эпилептиформную активность и предрасположенность к припадкам. Пациенты с ЭВД могут проявлять аномальные реакции на стресс, облегчающие раз-

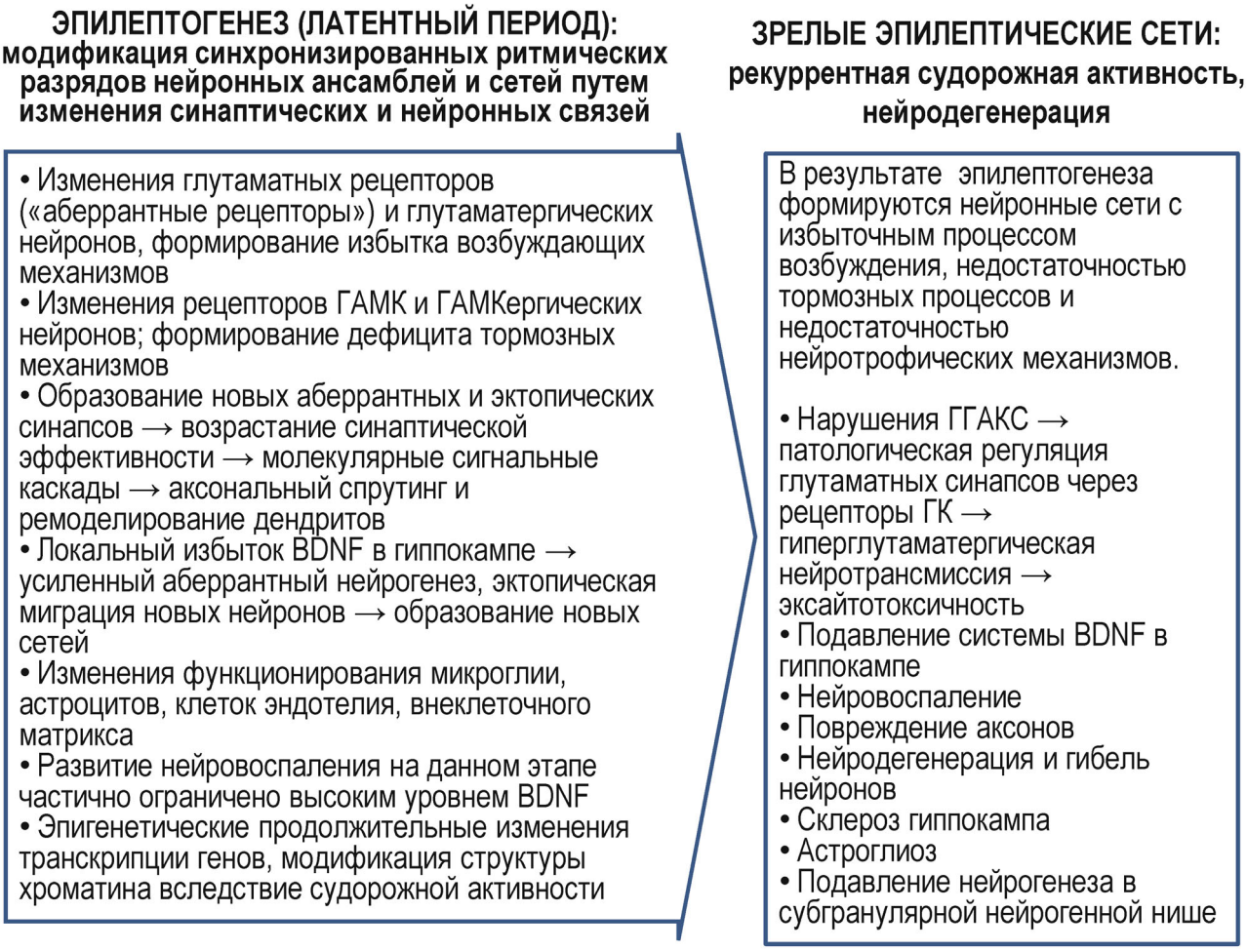

Рис. 3. Схематическое представление молекулярно-клеточных гиппокампальных механизмов основных стадий патогенеза ЭВД [44–47]. По мере развития ЭВД в процессе эпилептогенеза на фоне избытка BDNF и усиления нейрогенеза в субгранулярной зоне зубчатой извилины формируется «аберрантная суперпластичность» и происходит созревание эпилептических нейронных сетей. Затем на фоне дисфункции ГГАКС (избытка ГК и нарушения функционирования глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов) «гиперглутаматергический» сигналинг и активация нейровоспаления приводят к подавлению нейрогенеза, нейродегенерации и гибели нейронов, что существенно снижает пластичность гиппокампа; этот процесс усугубляется в результате рекуррентной судорожной активности

витие приступа и повышающие вероятность коморбидных психопатологий [37, 50]. Гиперактивность ГГАКС отрицательно влияет на структуру и функцию височной доли мозга, значительно вовлеченной и в ЭВД, и в расстройства настроения. ГК через свои рецепторы на мембранах и в цитоплазме глутаматергических синапсов могут нарушать глутаматергическую трансмиссию (подробнее в обзоре [51]). Избыточная возбуждающая активность нейронов, сопровождающая судорожные приступы, повреждает структуры височных долей, еще больше растормаживая ГГАКС [43]. Гиппокамп особенно чувствителен к хроническому стрессу и действию ГК [41]. Эти факторы вызывают, в частности, ретракцию дендритов – обратимую форму пластичности, которая включает реструктуризацию дендритов. При ретракции дендритов, которая может сохраняться в течение недель, месяцев или даже лет, вероятность повреждения гиппокампа увеличивается. Наличие такого «временно́го окна» является одним из постулатов «гипотезы уязвимости гиппокампа для ГК» [52].

Дисфункция ГГАКС при эпилепсии требует более подробного механистического изучения, потому что именно она является ключом к пониманию развития и прогрессирования ЭВД и коморбидных патологий, а также потенциальной мишенью для терапии. Мета-анализ соотношения уровня кортизола и судорог у пациентов с эпилепсией был проведен в работе Cano-López et al. [32] по данным 38 статей, в 14 из которых был проведен анализ базального уровня кортизола, в 8 – исследовалось влияние противоэпилептических препаратов, в 13 – оценивались эффекты судорог на уровень кортизола, в 3 – влияние стресса на этот показатель. Базальный кортизол у пациентов оказался выше по сравнению с популяцией в исследованиях с наиболее гомогенными группами (45% из 38). Несмотря на гетерогенность данных по влиянию противоэпилептических препаратов, судороги были ассоциированы с повышением уровня кортизола в 77% исследований. Единственная работа с предъявлением острого стресса показала более высокую реактивность кортизола при эпилепсии в сравнении с контролем [32]. В исследованиях с самооценкой стресса пациентами более высокая частота приступов была ассоциирована с повышенными уровнями кортизола и сниженной функциональной коннективностью мозга. Суточный ритм эпилептических припадков при разных типах эпилепсии сходен с циркадианным ритмом кортизола, и эти результаты подтверждают гипотезу зависимости припадков от уровня ГК [53, 54].

В гиппокампе пациентов с фармакорезистентной ЭВД и коморбидной депрессией обнаружено снижение плотности ГР [55]. Экспрессию ГР оценивали иммуногистохимически у пациентов с ЭВД, перенесших нейрохирургическую операцию по поводу фармакорезистентной эпилепсии, а также у контрольной группы (аутопсия). В контрольных образцах выявлена высокая плотность ГР в гранулярных нейронах зубчатой извилины и пирамидных клетках CA1, в то время как экспрессия ГР у пациентов с ЭВД была снижена, особенно при наличии депрессии. Соотношение между числом клеток ГР+/NeuN+ и экспрессия ГР в глиальных клетках были ниже у пациентов с коморбидными ЭВД и депрессией в сравнении с ЭВД и отрицательно коррелировали с тяжестью депрессии, оцененной по психиатрическому анамнезу. Таким образом, снижение экспрессии ГР в гиппокампе может быть вовлечено в этиологию депрессии у пациентов с ЭВД [55].

Клинические данные свидетельствуют о том, что усиленная нейроэндокринная реакция на стресс у пациентов с ЭВД имеет хронический характер, потенциально способствуя как прогрессированию заболевания, так и развитию сопутствующей психопатологии. Не вполне ясно, отражают нарушения ГГАКС прямые эффекты эпилептической патологии или вторичные эффекты бремени болезни, в частности социальное отчуждение, стигматизацию и другие типы хронического стресса, сопутствующего эпилепсии. Моделирование на животных дает возможность разделить эти факторы для оценки воспроизведения нейроэндокринных и поведенческих изменений, характерных для эпилепсии человека. В работе Wulsin et al. [56] на самцах мышей линии FVB моделировали ЭВД при помощи пилокарпина, который вызывал эпилептический статус и последующее развитие спонтанных рецидивирующих припадков. Базальные уровни кортикостерона были повышены у мышей, получавших пилокарпин, через 1, 7 и 10 недель после эпистатуса по сравнению с контрольной группой. Мыши с эпилепсией имели увеличенный вес надпочечников и гиперсекрецию кортикостерона после острого иммобилизационного стресса. Животные в модели ЭВД демонстрировали усиленное ангедоническое поведение (показатель депрессивно-подобного фенотипа), гиперактивность и тревожность. Таким образом, при моделировании ЭВД на мышах развивается гиперактивность ГГАКС и депрессивно-подобное поведение. Эпилептический статус индуцирует быструю гиперактивацию ГГАКС, а дисфункция этой оси может усугублять вызванное судорожным приступом

повреждение головного мозга. На той же модели ЭВД было показано, что введение животным антагониста ГР RU486 блокирует вызванное пилокарпин-индуцированным эпистатусом повышение уровня кортизола [57]. RU486 также препятствовал развитию патологических изменений гиппокампа, включая потерю мшистых клеток хилуса и патологическую пролиферацию клеток в зубчатой фасции. Интересно, что потеря мшистых клеток и накопление эктопических новообразованных клеток в хилусе положительно коррелировали с тяжестью судорожных приступов, что позволяет предположить существование потенциального антиэпилептогенного эффекта антагонистов ГК [57]. С использованием другой модели ЭВД, пентилентетразолового киндлинга (процесса, при котором повторные введения подпороговых доз конвульсанта приводили к развитию судорожной активности), мы ранее показали, что даже однократный судорожный приступ вызывает постепенное ухудшение функций обучения и памяти в гиппокамп-зависимых тестах [58]. По-видимому, кортикоид-зависимый механизм повреждения гиппокампа может лежать и в основе когнитивных нарушений, описанных у пациентов с ЭВД.

Изменения нейрогенеза. Практически у всех млекопитающих, включая человека, на протяжении всей жизни в гиппокампе реализуется нейрогенез. Многочисленные исследования на животных моделях показывают, что нейрогенез в субгранулярной нише (зубчатой извилине гиппокампа) важен для таких функций мозга, как обучение, память и эмоции, при этом вновь образованные нейроны потенциально более возбудимы, чем «старые». Нейрогенез в гиппокампе взрослого мозга очень чувствителен к физиологическим и патологическим раздражителям. При этом ключевым механизмом влияния стрессорных событий на нейрогенез является его модуляция посредством ГК [59, 60]. Судорожные приступы влияют на нейрогенез как количественно, так и качественно [61]. Острые приступы, как правило, ассоциируются с усилением нейрогенеза и миграцией новорожденных нейронов в эктопические области, такие как хилус и молекулярный слой зубчатой извилины. Аномально (эктопически) мигрирующие новорожденные нейроны, формирующиеся в результате острых приступов, эпилептического статуса или черепно-мозговой травмы, принимают участие в создании эпилептогенных нейронных сетей гиппокампа [62–69]. Напротив, рецидивирующие спонтанные припадки при хронической ЭВД ассоциированы со значительно сниженным нейрогенезом, аномальной реорганизацией нейронных сетей, потерей функционального торможения в гиппокампе и экстрагиппокампальных областях [70]. Такие изменения также сопровождаются нарушениями обучения, памяти и депрессией [71, 72]. Это не удивительно, потому что нормальный нейрогенез важен как для обучения/памяти, так и для поддержания нормального эмоционального состояния [73]. Подавление нейрогенеза в гиппокампе считают одним из ключевых механизмов развития депрессивных расстройств [74–77], поэтому снижение нейрогенеза при ЭВД потенциально является основой для коморбидности с депрессией. Для пациентов с фармакорезистентной ЭВД и коморбидной депрессией, перенесших хирургическую операцию, характерен другой паттерн потери экспрессирующих кальбиндин нейронов в зубчатой извилине в сочетании с более высоким спрутингом аксонов этих нейронов по сравнению с пациентами с ЭВД [78]. Эти изменения могут свидетельствовать о нарушениях созревания гранулярных клеток, связанных с феноменом эпилептической гипервозбудимости.

Нейровоспаление. За последние годы было сформировано и подтверждено многочисленными экспериментальными данными представление о ключевой роли процессов нейровоспаления при эпилепсии, в т.ч. в гиппокампе при ЭВД [79–83]. Данные другого пула исследований убедительно свидетельствуют о том, что нейровоспаление в гиппокампе играет важную роль и в патогенезе депрессивных расстройств [84, 85]. Современное представление о роли цитокинов как нейромодуляторов в мозге при эпилепсии и депрессии складывается из результатов исследований с участием людей и экспериментальных животных [86, 87]. Цитокиновые рецепторы присутствуют в нейронах и популяциях глиальных клеток в определенных областях мозга. В гиппокампе цитокины являются неотъемлемыми участниками физиологических процессов, таких как память и обучение; они также вовлечены в патологические состояния, такие как депрессия и эпилепсия. В норме интерлейкин-1β необходим для поддержания долговременной потенциации в гиппокампе, а интерлейкин-6 играет регуляторную роль в формировании долговременной памяти, оказывая негативный эффект при избыточной концентрации. Секретируемый астроцитами фактор некроза опухоли увеличивает поверхностную транслокацию глутаматных AMPA-рецепторов в глутаматергических синапсах, а хемокин CXCL12 может подавлять тоническую активность нейронов Кахаля–Ретциуса в гиппокампе. При ЭВД отмечено значительное повышение концентрации интерлейкина-10, интерферона-γ, ICAM1, CCL2 и CCL4 в гиппокампе больных [88].

Глиальные клетки играют важнейшую роль в патогенезе эпилепсии, модулируя как воспалительные процессы (в первую очередь микроглия, но также и астроциты), так и возбудимость нейронов (астроциты). Механизмы вовлеченности глиальных клеток в эти процессы подробно рассмотрены в обзоре [89]. Потеря нейронов гиппокампа, индуцированная эксайтотоксичностью и нейровоспалением, а также реактивный астроглиоз являются патологическими признаками ЭВД. Функциональные изменения астроцитов гиппокампа у больных с ЭВД ассоциированы с психическими расстройствами и экспрессией связанных с астроглиозом генов глиального фибриллярного кислого белка, металлотионеина-I/II и аквапорина-4 [90].

Глутаматергическая система. Изменения глутаматергической системы, основной системы возбуждающей нейротрансмиссии височной доли, описаны как при эпилепсии, при которой они являются ключевыми в развитии избыточного возбуждения [91–96], так и при депрессии [97–101]. Повышенная глутаматергическая нейротрансмиссия (в последнее время часто используется термин «гиперглутаматергическая нейротрансмиссия») в гиппокампе, как центральный фактор патогенеза эпилепсии, депрессии и когнитивных нарушений [101], индуцирует нейродегенеративные изменения и гибель нейронов в гиппокампе. Аберрантная сигнализация затрагивает как ионотропные [102, 103], так и метаботропные рецепторы [104] и индуцирует развитие эксайтотоксичности и окислительного стресса, которые также вносят вклад в коморбидность ЭВД и психиатрических заболеваний [93, 105]. Важно отметить, что к настоящему времени известны многочисленные пути, по которым ГК регулируют функционирование глутаматергических синапсов, на мембранах и в цитоплазме которых экспрессированы минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы [51]. Исследования роли глутаматных рецепторов в коморбидности эпилепсии и депрессии на животных моделях только начинаются. Например, на модели флуоксетин-резистентной эпилепсии, ассоциированной с депрессивно-подобным поведением, было показано, что важным фактором развития коморбидной патологии является хроническое нарушение сигнальной трансдукции через NMDA-рецептор, в частности сигнального каскада ERK/CREB/ELK1/BDNF/cFOS и фосфорилирования CREB (cyclic AMP response element binding protein) [106]. Интересно отметить, что глутаматные синапсы содержат и каннабиноидные рецепторы, а нарушения эндоканнабиноидной системы вовлечены как в эпилептогенез, так и в фармакорезистентность и психиатрическую коморбидность у пациентов с ЭВД [107, 108]. Эпилепсия и расстройства настроения имеют также общие рецепторные и трансдукционные механизмы систем серотонина, дофамина и γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) [109].

Система BDNF. Роль системы BDNF в гиппокампе подробно изучена как в эпилептогенезе при ЭВД ([110, 111], рис. 3), так и в развитии депрессивных расстройств [112, 113]. В обоих случаях недостаточность BDNF ассоциирована со снижением нейрогенеза и усилением нейровоспалительных процессов в гиппокампе. Система BDNF тесно связана с функционированием нейронов различного типа, потенциально важных для коморбидности эпилепсии и депрессии; в первую очередь она осуществляет мультифакторную реципрокную регуляцию с глутаматергической системой [114].

Общность молекулярных механизмов стрессорного ответа и эпилептогенеза. Принципиально важно еще раз подчеркнуть, что все упомянутые выше основные молекулярные механизмы, вовлеченные в повреждение гиппокампа при ответе на хронический стресс, ассоциированный с эпилептогенезом/эпилепсией и развитием коморбидного депрессивного расстройства, являются взаимозависимыми. При этом центральным интегрирующим не только на уровне мозга, но и целого организма, и модулирующим звеном является ГГАКС, нарушения которой проявляются в избытке ГК и в дисфункции ГР (рис. 4).

В соответствии со схемой, представленной на рисунке 4, принципиально важно, что молекулярные механизмы стрессорного ответа и эпилептогенеза являются общими, и это обеспечивает коморбидность эпилепсии и других индуцируемых стрессом заболеваний, в частности депрессивных/тревожных расстройств. В центре сложной системы взаимосвязанных молекулярных процессов находится дисфункция ГГАКС, связанная с нарушением баланса кортикостероидных рецепторов и приводящая к гиперкортизолемии, определяющей второй важнейший узел схемы. Системы возбуждающего нейромедиатора глутамата и нейротрофина BDNF принципиально важны для феноменов клеточной и синаптической пластичности. Они связаны многочисленными реципрокными связями, обеспечивающими взаимную регуляцию этих систем [114]. Именно сложная, но хорошо скоординированная природа этих взаимоотношений обеспечивает оптимальную клеточную и синаптическую пластичность мозга в норме. Обе системы связаны с патогенезом аффектив-

Рис. 4. Основные молекулярные механизмы, вовлеченные в повреждение гиппокампа при ответе на хронический стресс, ассоциированный с эпилептогенезом, эпилепсией и развитием коморбидного депрессивного расстройства. Центральным интегрирующим и модулирующим звеном этих взаимосвязанных механизмов является ГГАКС, нарушения которой проявляются в избытке ГК и дисфункции ГР. Подробные объяснения в тексте статьи

ных расстройств, и нарушение тесных и сбалансированных взаимоотношений между ними вызывает неблагоприятные изменения нейропластичности, лежащие в основе судорожной активности, депрессии, тревожности и других психических заболеваний. Нейровоспаление, реализуемое в ответ на дисфункцию ГГАКС в основном активированной микроглией, также тесно связано с упомянутыми выше системами и индуцирует нейродегенерацию и гибель нейронов лимбической системы мозга, а также подавление нейрогенеза. Избыток кортикостероидов, секретированных в условиях ЭВД, особенно у пациентов с исходно аномальным стрессорным ответом в связи с дисфункцией ГГАКС, взаимодействует с ГР гиппокампа, индуцируя сигнальные пути, стимулирующие нейровоспаление и последующие события, включая нарушения нейрогенеза и нейродегенерацию [21, 41, 60]. Функциональные и структурные повреждения гиппокампа, селективно уязвимого при действии внешних факторов и отвечающего на них повышением секреции цитокинов [115], составляют индивидуальную основу для развития как эпилепсии, так и депрессивно-тревожных расстройств.

ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ КОМОРБИДНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ И ДЕПРЕССИИ

Описанные выше механизмы патогенеза эпилепсии на уровне молекул и клеток имеют место и при депрессивных расстройствах. Составляя основу коморбидности этих заболеваний, они несомненно должны формировать базу и для общих механизмов на сетевом и систем-

ном уровнях. Эпилепсия характеризуется как расстройство, связанное с повторяющимися припадками, которые определяются как «преходящее возникновение признаков и/или симптомов вследствие аномальной чрезмерной или синхронной активности нейронов в головном мозге» [116]. Такая гиперактивность является результатом патологической активности в больших группах или сетях нейронов. Организация и потенциальные механизмы регуляции аберрантных нейронных сетей при ЭВД подробно рассматриваются в работе Alexander et al. [116] как на уровне «микросхем», т.е. отношений между отдельными нейронами или небольшими группами нейронов, так и на уровне макросистем, охватывающих большие области мозга. ЭВД – хорошая биологическая модель для установления общей структурной основы между депрессией и эпилепсией. Эти заболевания имеют сходные свойства нейронных сетей, включающих височные доли с гиппокампом, миндалиной и энторинальной корой и неокортексом; лобные доли с поясной извилиной; подкорковые структуры, такие как базальные ганглии и таламус, а также соединительные пути [117]. Иными словами, существуют клинические и структурные доказательства того, что депрессия и ЭВД представляют собой эпифеномен, в основе которого лежат сходные свойства нейронных сетей.

Обычно при рассмотрении коморбидности заболеваний возникает неоднозначно решаемый вопрос о том, какое из них первично. Считают, что депрессия и тревожность при эпилепсии отражают дисфункцию широко распределенных лимбических сетей, которая может быть причиной или следствием эпилептогенеза. При рефрактерной эпилепсии как судороги, так и некоторые противосудорожные препараты могут нарушать функционирование центральных гомеостатических механизмов, лежащих в основе эмоций, и повышать риск последующих приступов [118]. При ЭВД нейронные сети, связанные со страхом, ассоциированы с симптомами тревоги и иктальной паники [6]; многие исследователи рассматривают изменения в нейронных сетях при ЭВД как основу и для психических расстройств [5]. Тем не менее обзор нейровизуализационных данных взрослых пациентов с эпилепсией и депрессией показал их противоречивость. В частности, некоторые авторы предполагают, что депрессия (по крайней мере при ЭВД) связана с другим паттерном изменений мозга по сравнению с большой депрессией, и это подтверждает представление ряда авторов о феноменологических особенностях депрессии при эпилепсии [119].

Интересно, что нейротизм, основная черта личности, характеризующаяся склонностью к переживанию негативных аффектов, выше у людей с ЭВД по сравнению с популяционным уровнем. Нейротизм является известным предиктором депрессии и тревоги, которые также чаще встречаются у людей с ЭВД. По данным работы Rivera Bonet et al. [120], при повышенном нейротизме у пациентов с депрессией и тревожными симптомами существуют как уникальные, так и общие паттерны аномальной функциональной коннективности сетей покоя между областями мезиальной височной и лобной долей. Например, повышенный нейротизм достоверно ассоциирован с гипосинхронией между правым гиппокампом и областью Бродмана – и эта уникальная связь не зависит от симптомов депрессии и тревоги.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ГИППОКАМП КАК КОНТРАПУНКТ СТРЕССА, ЭПИЛЕПСИИ И ДЕПРЕССИИ

Эпилепсия – это неврологическое состояние, связанное с судорогами, нейродегенерацией, перестройкой нейронных сетей и другими структурными и функциональными нарушениями. Последние могут приводить как к изменению поведения и эмоционального состояния (тревога, депрессия), так и к когнитивным дисфункциям (неспособность к обучению, ухудшение памяти) и ускоренному старению. Все больше исследователей отмечает общие механизмы развития нейродегенеративных заболеваний, депрессивных расстройств и эпилепсии [21, 121]. При этом когнитивные нарушения и эмоционально-личностные расстройства рассматривают как симптомы, а гиппокамп – как принципиальную область поражения.

К настоящему времени накоплен значительный пул клинических и экспериментальных данных, которые доказательно связывают ЭВД с депрессией. При изучении механизмов патогенеза этих коморбидных заболеваний используется множество подходов от ультраструктурного уровня, например, анализа экспрессии клеточных рецепторов, до поведенческого уровня, например, исследования коморбидной депрессии у животных при моделировании эпилепсии. Изучение нейробиологических аспектов расстройств настроения при ЭВД, первичных расстройств настроения и патогенетических механизмов эпилепсии, полученных в исследованиях с участием людей и на животных моделях, позволяет лучше понять сложную взаимосвязь между этими состояниями, а комплексные ис-

следования позволяют выявить формирующуюся картину общих патофизиологических механизмов.

Обосновывая концепцию о континууме нейропластичности и нейропатологии [47], мы подчеркивали общность и плейотропность (вовлеченность как в реализацию нормальной адаптивной пластичности, так и в патогенез заболевания мозга) механизмов на молекулярном, синаптическом, клеточном и сетевом уровнях. Эти механизмы ассоциированы с высокой адаптивной пластичностью гиппокампа, ответственного за интегративную функцию мозга, в частности обучение, память и эмоции. Однако ценой высокой пластичности является селективная чувствительность гиппокампа к развитию патологических процессов. Сигнализация путем секреции малых молекул характерна как для нервной, так и для эндокринной и иммунной систем. Масштабы и значение взаимодействия между этими системами организма стали объектами научного исследования только в последнее время. Нейромедиаторы, гормоны и цитокины воздействуют на клетки-мишени через мембранные или внутриклеточные рецепторы, включающие каскадные молекулярные механизмы. Одной из ключевых центральных структур, регулирующих взаимодействие между этими системами, несомненно является гиппокамп.

Появляется все больше доказательств того, что при эпилепсии и депрессии изменения во взаимодействии серотонин- и норадренергических нейронов с глутаматергическими системами связано с аномальными нейронными сетями и повышенной возбудимостью. Гипервозбудимость нейронов может вызывать судорожную активность, а также тревожные эмоции. Кроме того, изменение синаптических концентраций нейромедиаторов и высокий уровень ГК влияют на внутриклеточные сигнальные пути, вызывая нарушения системы нейротрофинов и других нейротрофических факторов [122]. Коморбидные механизмы могут быть ассоциированы с атрофией гиппокампа, наблюдаемой при магнитно-резонансной томографии, и нарушением памяти. Исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии дополнительно указывают на гипометаболизм глюкозы в височных и лобных долях. При ЭВД и депрессии астроциты вовлечены в различные процессы, играя роль, которая выходит далеко за рамки их участия в склерозе гиппокампа. Все эти механизмы тесно переплетены и, вероятно, двунаправлены, так что структурные и функциональные изменения от одного заболевания увеличивают риск развития другого. Контрапунктом депрессии и эпилепсии является лимбическая система, в первую очередь гиппокамп.

Понимание общих нейробиологических механизмов патогенеза, ответственных за коморбидность эпилепсии и депрессии, имеет высокую трансляционную значимость и потенциальное применение в клинической практике. Существование общих механизмов может влиять на течение эпилепсии и реакцию на фармакологическое и хирургическое лечение судорожных расстройств у пациентов с депрессией в анамнезе. Индивидуальная стресс-реактивность пациента является фактором, принципиально значимым для развития эпилепсии и коморбидных психических расстройств. К сожалению, достаточно простые и эффективные подходы к оценке индивидуальной стресс-реактивности, основанные на уровнях маркеров стресса, не применяются у пациентов с эпилепсией. Маркеры могут быть проанализированы как в крови, так и неинвазивно (в волосах, слюне и т.д.) [39]; информативность этих данных повышается при использовании легкого стрессорного тестового воздействия [123]. Представление о роли индивидуальной стресс-реактивности в развитии эпилепсии и коморбидных заболеваний может быть экспериментально подтверждено и использовано в практической медицине для разработки новых персонализированных стратегий коррекции функционального состояния организма и контроля эффективности лечения.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-115-50019 Экспансия).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных автором экспериментальных исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gulyaeva, N. V. (2017) Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 237-242, doi: 10.1134/S0006297917030014.

2. Kanner, A. M. (2017) Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: should they be always investigated? *Seizure*, **49**, 79-82, doi: 10.1016/j.seizure.2017.04.007.

3. Kanner, A. M. (2016) Psychiatric comorbidities in epilepsy: should they be considered in the classification of epileptic disorders? *Epilepsy Behav.*, **64 (Pt B)**, 306-308, doi: 10.1016/j.yebeh.2016.06.040.
4. Ribot, R., and Kanner, A. M. (2019) Neurobiologic properties of mood disorders may have an impact on epilepsy: should this motivate neurologists to screen for this psychiatric comorbidity in these patients? *Epilepsy Behav.*, **98 (Pt B)**, 298-301, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.01.026.
5. Sair, A., Şair, Y. B., Saracoğlu, İ., Sevincok, L., and Akyol, A. (2021) The relation of major depression, OCD, personality disorders and affective temperaments with temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Res.*, **171**, 106565, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106565.
6. Melo, H. M., Guarnieri, R., Vascouto, H. D., Formolo, D. A., de Carvalho, C. R., et al. (2020) Ictal fear is associated with anxiety symptoms and interictal dysphoric disorder in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Behav.*, **115**, 107548, doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107548.
7. Kim, S. J., Lee, S. A., Ryu, H. U., Han, S. H., Lee, G. H., et al. (2020) Factors associated with obsessive-compulsive symptoms in people with epilepsy, *Epilepsy Behav.*, **102**, 106723, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106723.
8. Novais, F., Franco, A., Loureiro, S., Andrea, M., Figueira, M. L., Pimentel, J., and Pestana, L. C. (2019) Personality patterns of people with medically refractory epilepsy – does the epileptogenic zone matter? *Epilepsy Behav.*, **97**, 130-134, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.049.
9. Ho, P. H., Leung, W. C. Y., Leung, I. Y. H., and Chang, R. S. K. (2020) Factors associated with depression in people with epilepsy: a retrospective case-control analysis, *Hong Kong Med. J.*, **26**, 311-317, doi: 10.12809/hkmj198310.
10. Sankar, R., and Mazarati, A. (2012) Neurobiology of depression as a comorbidity of epilepsy, in *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]* (Noebels, J. L., Avoli, M., Rogawski, M. A., Olsen, R. W., and Delgado-Escueta, A. V., eds) 4th Edn., Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
11. Duric, V., Clayton, S., Leong, M. L., and Yuan, L. L. (2016) Comorbidity factors and brain mechanisms linking chronic stress and systemic illness, *Neural Plast.*, **2016**, 5460732, doi: 10.1155/2016/5460732.
12. Du Preez, A., Eum, J., Eiben, I., Eiben, P., Zunszain, P. A., et al. (2020) Do different types of stress differentially alter behavioural and neurobiological outcomes associated with depression in rodent models? A systematic review, *Front. Neuroendocrinol.*, **61**, 100896, doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100896.
13. Khan, A. R., Geiger, L., Wiborg, O., and Czéh, B. (2020) Stress-induced morphological, cellular and molecular changes in the brain-lessons learned from the chronic mild stress model of depression, *Cells*, **9**, 1026, doi: 10.3390/cells9041026.
14. Li, M., Fu, X., Xie, W., Guo, W., Li, B., et al. (2020) Effect of early life stress on the epigenetic profiles in depression, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **8**, 867, doi: 10.3389/fcell.2020.00867.
15. Negrón-Oyarzo, I., Aboitiz, F., and Fuentealba, P. (2016) Impaired functional connectivity in the prefrontal cortex: a mechanism for chronic stress-induced neuropsychiatric disorder, *Neural Plast.*, **2016**, 753906, doi: 10.1155/2016/7539065.
16. Ross, R. A., Foster, S. L., and Ionescu, D. F. (2017) The role of chronic stress in anxious depression, chronic stress (thousand oaks), *Chronic Stress*, **1**, 2470547016689472, doi: 10.1177/2470547016689472.
17. Larrieu, T., and Sandi, C. (2018) Stress-induced depression: is social rank a predictive risk factor? *Bioessays*, **40**, e1800012, doi: 10.1002/bies.201800012.
18. Slavich, G. M., and Sacher, J. (2019) Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: extending social signal transduction theory of depression to account for sex differences in mood disorders, *Psychopharmacology (Berl)*, **236**, 3063-3079, doi: 10.1007/s00213-019-05326-9.
19. Sotiropoulos, I., Silva, J. M., Gomes, P., Sousa, N., and Almeida, O. F. X. (2019) Stress and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease and depression, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1184**, 241-257, doi: 10.1007/978-981-32-9358-8_20.
20. LeMoult, J., Humphreys, K. L., Tracy, A., Hoffmeister, J. A., Ip, E., and Gotlib, I. H. (2020) Meta-analysis: exposure to early life stress and risk for depression in childhood and adolescence, *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, **59**, 842-855, doi: 10.1016/j.jaac.2019.10.011.
21. Gulyaeva, N. V. (2019) Biochemical mechanisms and translational relevance of hippocampal vulnerability to distant focal brain injury: the price of stress response, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1306-1328, doi: 10.1134/S0006297919110087.
22. Joëls, M. (2018) Corticosteroids and the brain, *J. Endocrinol.*, **238**, R121-R130, doi: 10.1530/JOE-18-0226.
23. Gulyaeva, N. V. (2015) Ventral hippocampus, stress and psychopathology: translational implications, *Neurochem. J.*, **9**, 85-94, doi: 10.1134/S1819712415020075.
24. Licht, T., Sasson, E., Bell, B., Grunewald, M., Kumar, S., et al. (2020) Hippocampal neural stem cells facilitate access from circulation via apical cytoplasmic processes, *Elife*, **9**, e52134, doi: 10.7554/eLife.52134.
25. Tuem, K. B., and Atey, T. M. (2017) Neuroactive steroids: receptor interactions and responses, *Front. Neurol.*, **8**, 442, doi: 10.3389/fneur.2017.00442.
26. Saboory, E., Mohammadi, S., Dindarian, S., and Mohammadi, H. (2019) Prenatal stress and elevated seizure susceptibility: molecular inheritable changes, *Epilepsy Behav.*, **96**, 122-131, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.046.
27. Galtrey, C. M., Mula, M., and Cock, H. R. (2016) Stress and epilepsy: fact or fiction, and what can we do about it? *Pract. Neurol.*, **16**, 270-278, doi: 10.1136/practneurol-2015-001337.
28. Novakova, B., Harris, P. R., Ponnusamy, A., and Reuber, M. (2013) The role of stress as a trigger for epileptic seizures: a narrative review of evidence from human and animal studies, *Epilepsia*, **54**, 1866-76, doi: 10.1111/epi.12377.
29. Kanner, A. M., Schachter, S. C., Barry, J. J., Hesdorffer, D. C., Mula, M., et al. (2012) Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence, *Epilepsy Behav.*, **24**, 156-68, doi: 10.1016/j.yebeh.2012.01.007.
30. McKee, H. R., and Privitera, M. D. (2017) Stress as a seizure precipitant: Identification, associated factors, and treatment options, *Seizure*, **44**, 21-26, doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.009.
31. Gunn, B. G., and Baram, T. Z. (2017) Stress and seizures: space, time and hippocampal circuits, *Trends Neurosci.*, **40**, 667-679, doi: 10.1016/j.tins.2017.08.004.
32. Cano-López, I., and González-Bono, E. (2019) Cortisol levels and seizures in adults with epilepsy: a systematic review, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **103**, 216-229, doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.023.

33. Kotwas, I., McGonigal, A., Bastien-Toniazzo, M., Bartolome, I. F., and Micoulaud-Franchi, J. A. (2017) Stress regulation in drug-resistant epilepsy, *Epilepsy Behav.*, **71 (Pt A)**, 39-50, doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.025.
34. Yang, Y., Yang, M., Shi, Q., Wang, T., and Jiang, M. (2020) Risk factors for depression in patients with epilepsy: a meta-analysis, *Epilepsy Behav.*, **106**, 107030, doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107030.
35. Błaszczyk, B., and Czuczwar, S. J. (2016) Epilepsy coexisting with depression, *Pharmacol. Rep.*, **68**, 1084-1092, doi: 10.1016/j.pharep.2016.06.011.
36. Hingray, C., McGonigal, A., Kotwas, I., and Micoulaud-Franchi, J. A. (2019) The relationship between epilepsy and anxiety disorders, *Curr. Psychiatry Rep.*, **21**, 40, doi: 10.1007/s11920-019-1029-9.
37. Wulsin, A. C., Solomon, M. B., Privitera, M. D., Danzer, S. C., and Herman, J. P. (2016) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysfunction in epilepsy, *Physiol. Behav.*, **166**, 22-31, doi: 10.1016/j.physbeh.2016.05.015.
38. Jones, N. C., and O'Brien, T. J. (2013) Stress, epilepsy, and psychiatric comorbidity: how can animal models inform the clinic? *Epilepsy Behav.*, **26**, 363-369, doi: 10.1016/j.yebeh.2012.09.002.
39. Pochigaeva, K., Druzhkova, T., Yakovlev, A., Onufriev, M., Grishkina, M., et al. (2017) Hair cortisol as a marker of hypothalamic-pituitary-adrenal Axis activity in female patients with major depressive disorder, *Metab. Brain Dis.*, **32**, 577-583, doi: 10.1007/s11011-017-9952-0.
40. Kanner, A. M. (2017) Can neurochemical changes of mood disorders explain the increase risk of epilepsy or its worse seizure control? *Neurochem. Res.*, **42**, 2071-2076, doi: 10.1007/s11064-017-2331-8.
41. Gulyaeva, N. V. (2019) Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: Stress, depression, dementia and remote hippocampal damage, *Neurochem. Res.*, **44**, 1306-1322, doi: 10.1007/s11064-018-2662-0.
42. Maguire, J., Salpekar, J. A. (2013) Stress, seizures, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy, *Epilepsy Behav.*, **26**, 352-362, doi: 10.1016/j.yebeh.2012.09.040.
43. Basu, T., Maguire, J., Salpekar, J. A. (2021) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy, *Neurosci. Lett.*, **746**, 135618, doi: 10.1016/j.neulet.2020.135618.
44. Gulyaeva, N. V. (2015) Neuronal plasticity and epilepsy: modern concepts and mechanisms of epilepsy and depression comorbidity, *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*, **115**, 148-153, doi: 10.17116/jnevro2015115112148-153.
45. Gulyaeva, N. V. (2016) Cerebral plasticity and connectopathies: mechanisms of comorbidity of neurological diseases and depression, *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*, **116**, 157-162, doi: 10.17116/jnevro2016116111157-162.
46. Gulyaeva, N. V. (2017) Staging of neuroplasticity alterations during epileptogenesis (temporal lobe epilepsy as an example), *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*, **117**, 10-16, doi: 10.17116/jnevro20171179210-16.
47. Gulyaeva, N. V. (2020) Physiological continuum of plasticity and pathology of the nervous system [in Russian], *Integr. Physiol.*, **1**, 294-302, doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-294-302.
48. Stepanichev, M., Dygalo, N. N., Grigoryan, G., Shishkina, G. T., and Gulyaeva, N. (2014) Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers, *Biomed. Res. Int.*, **2014**, 932757, doi: 10.1155/2014/932757.
49. Kanner, A. M. (2008) Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship, *Dialogues Clin. Neurosci.*, **10**, 39-45, doi: 10.31887/DCNS.2008.10.1/amkanner.
50. Pauli, E., and Stefan, H. (2009) Emotional and affective disorders, anxiety and personality disorders in epilepsies, *Nervenarzt*, **80**, 1440-1451, doi: 10.1007/s00115-009-2740-2.
51. Gulyaeva, N. V. (2021) Glucocorticoid regulation of the glutamatergic synapse: Mechanisms of stress-dependent neuroplasticity, *Ross. Fiziologicheskii Zhurnal im. I. M. Sechenova (Sechenov Physiology Journal)*, **107**, 518-532, doi: 10.31857/S0869813921040099.
52. Conrad, C. D. (2008) Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis, *Rev. Neurosci.*, **19**, 395-411, doi: 10.1515/revneuro.2008.19.6.395.
53. Van Campen, J. S., Valentijn, F.A., Jansen, F. E., Joels, M., and Braun, K. P. (2015) Seizure occurrence and the circadian rhythm of cortisol: a systematic review, *Epilepsy Behav.*, 47, 132-137, doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.071.
54. Van Campen, J. S., Hompe, E.L., Jansen, F. E., Velis, D.N., Otte, W.M., et al. (2016) Cortisol fluctuations relate to interictal epileptiform discharges in stress sensitive epilepsy, *Brain*, **139 (Pt 6)**, 1673-1679, doi: 10.1093/brain/aww071.
55. D'Alessio, L., Mesarosova, L., Anink, J. J., Kochen, S., Solís, P., et al. (2020) Reduced expression of the glucocorticoid receptor in the hippocampus of patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy and comorbid depression, *Epilepsia*, **61**, 1595-1605, doi: 10.1111/epi.16598.
56. Wulsin, A. C., Franco-Villanueva, A., Romancheck, C., Morano, R. L., Smith, B. L., et al. (2018) Functional disruption of stress modulatory circuits in a model of temporal lobe epilepsy, *PLoS One*, **13**, e0197955, doi: 10.1371/journal.pone.0197955.
57. Wulsin, A. C., Herman, J. P., and Danzer, S. C. (2016) RU486 mitigates hippocampal pathology following status epilepticusm, *Front. Neurol.*, **7**, 214, doi: 10.3389/fneur.2016.00214.
58. Aniol, V. A., Ivanova-Dyatlova, A. Y., Keren, O., Guekht, A. B., Sarne, Y., and Gulyaeva, N. V. (2013) A single pentylenetetrazole-induced clonic-tonic seizure episode is accompanied by a slowly developing cognitive decline in rats, *Epilepsy Behav.*, **26**, 196-202, doi: 10.1016/j.yebeh.2012.12.006.
59. Gulyaeva, N. V. (2010) Aberrant neurogenesis in adult epileptic brain: compensatory or pathologic, *Neurochem. J.*, **4**, 84-89, doi: 10.1134/S1819712410020029.
60. Podgorny, O. V., and Gulyaeva, N. V. (2021) Glucocorticoid-mediated mechanisms of hippocampal damage: Contribution of subgranular neurogenesis, *J. Neurochem.*, **157**, 370-392, doi: 10.1111/jnc.15265.
61. Kuruba, R., Hattiangady, B., and Shetty, A. K. (2009) Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Behav.*, **14 (Suppl 1)**, 65-73, doi: 10.1016/j.yebeh.2008.08.020.
62. Parent, J. M., and Lowenstein, D. H. (2002) Seizure-induced neurogenesis: are more new neurons good for an adult brain? *Prog. Brain. Res.*, **135**, 121-131, doi: 10.1016/S0079-6123(02)35012-X.
63. Parent, J. M. (2002) The role of seizure-induced neurogenesis in epileptogenesis and brain repair, *Epilepsy Res.*, **50**, 179-189, doi: 10.1016/s0920-1211(02)00078-5.

64. Parent, J. M. (2007) Adult neurogenesis in the intact and epileptic dentate gyrus, *Prog. Brain Res.*, **163**, 529-540, doi: 10.1016/S0079-6123(07)63028-3.
65. Kokaia, M. (2011) Seizure-induced neurogenesis in the adult brain, *Eur. J. Neurosci.*, **33**, 1133-1138, doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07612.x.
66. Jessberger, S., and Parent, J. M. (2015) Epilepsy and adult neurogenesis, *Cold Spring Harb Perspect. Biol.*, **7**, a020677, doi: 10.1101/cshperspect.a020677.
67. Scharfman, H. E. (2004) Functional implications of seizure-induced neurogenesis, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **548**, 192-212, doi: 10.1007/978-1-4757-6376-8_14.
68. Scharfman, H. E., and Gray, W. P. (2007) Relevance of seizure-induced neurogenesis in animal models of epilepsy to the etiology of temporal lobe epilepsy, *Epilepsia*, **48 (Suppl 2)**, 33-41, doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01065.x.
69. Siebzehnrubl, F. A., and Blumcke, I. (2008) Neurogenesis in the human hippocampus and its relevance to temporal lobe epilepsies, *Epilepsia*, **49 (Suppl 5)**, 55-65, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01638.x.
70. Hattiangady, B., and Shetty, A. K. (2008) Implications of decreased hippocampal neurogenesis in chronic temporal lobe epilepsy, *Epilepsia*, **49 (Suppl 5)**, 26-41, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01635.x.
71. Danzer, S. C. (2012) Depression, stress, epilepsy and adult neurogenesis, *Exp. Neurol.*, **233**, 22-32, doi: 10.1016/j.expneurol.2011.05.023.
72. Braun, S. M., and Jessberger, S. (2014) Adult neurogenesis and its role in neuropsychiatric disease, brain repair and normal brain function, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **40**, 3-12, doi: 10.1111/nan.12107.
73. Abrous, D. N., Koehl, M., and Le Moal, M. (2005) Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology, *Physiol. Rev.*, **85**, 523-569, doi: 10.1152/physrev.00055.2003.
74. Hayashi, Y., Jinnou, H., Sawamoto, K., and Hitoshi, S. (2018) Adult neurogenesis and its role in brain injury and psychiatric diseases, *J. Neurochem.*, **147**, 584-594, doi: 10.1111/jnc.14557.
75. Lino de Oliveira, C., Bolzan, J. A., Surget, A., and Belzung, C. (2020) Do antidepressants promote neurogenesis in adult hippocampus? A systematic review and meta-analysis on naive rodents, *Pharmacol. Ther.*, **210**, 107515, doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107515.
76. Patel, D., Kas, M. J., Chattarji, S., and Buwalda, B. (2019) Rodent models of social stress and neuronal plasticity: relevance to depressive-like disorders, *Behav. Brain Res.*, **369**, 111900, doi: 10.1016/j.bbr.2019.111900.
77. Planchez, B., Surget, A., and Belzung, C. (2020) Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **50**, 88-95, doi: 10.1016/j.coph.2019.11.009.
78. D'Alessio, L., Konopka, H., Solís, P., Scévola, L., Lima, M. F., et al. (2019) Depression and temporal lobe epilepsy: expression pattern of calbindin immunoreactivity in hippocampal dentate gyrus of patients who underwent epilepsy surgery with and without comorbid depression, *Behav. Neurol.*, **2019**, 7396793, doi: 10.1155/2019/7396793.
79. Vezzani, A., Balosso, S., and Ravizza, T. (2019) Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy, *Nat. Rev. Neurol.*, **15**, 459-472, doi: 10.1038/s41582-019-0217-x.
80. Vezzani, B., Carinci, M., Patergnani, S., Pasquin, M. P., Guarino, A., et al. (2020) The dichotomous role of inflammation in the CNS: a mitochondrial point of view, *Biomolecules*, **10**, 1437, doi: 10.3390/biom10101437.
81. Sharma, A. A., and Szaflarski, J. P. (2020) *In vivo* imaging of neuroinflammatory targets in treatment-resistant epilepsy, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **20**, 5, doi: 10.1007/s11910-020-1025-9.
82. Mukherjee, S., Arisi, G. M., Mims, K., Hollingsworth, G., O'Neil, K., and Shapiro, L. A. (2020) Neuroinflammatory mechanisms of post-traumatic epilepsy, *J. Neuroinflammation*, **17**, 193, doi: 10.1186/s12974-020-01854-w.
83. Sanz, P., and Garcia-Gimeno, M. A. (2020) Reactive glia inflammatory signaling pathways and epilepsy, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 4096, doi: 10.3390/ijms21114096.
84. Meyer, J. H., Cervenka, S., Kim, M. J., Kreisl, W. C., Henter, I. D., and Innis, R. B. (2020) Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets, *Lancet Psychiatry*, **7**, 1064-1074, doi: 10.1016/S2215-0366(20)30255-8.
85. Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., et al. (2021) Neuroinflammation and depression: a review, *Eur. J. Neurosci.*, **53**, 151-171, doi: 10.1111/ejn.14720.
86. Ting, E. Y., Yang, A. C., and Tsai, S. J. (2020) Role of interleukin-6 in depressive disorder, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 2194, doi: 10.3390/ijms21062194.
87. Tsai, S. J. (2021) Role of interleukin 8 in depression and other psychiatric disorders, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **106**, 110173, doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110173.
88. Arisi, G. M. (2014) Nervous and immune systems signals and connections: cytokines in hippocampus physiology and pathology, *Epilepsy Behav.*, **38**, 43-47, doi: 10.1016/j.yebeh.2014.01.017.
89. Devinsky, O., Vezzani, A., Najjar, S., De Lanerolle, N. C., and Rogawski, M. A. (2013) Glia and epilepsy: excitability and inflammation, *Trends Neurosci.*, **36**, 174-184, doi: 10.1016/j.tins.2012.11.008.
90. Lu, J., Huang, H., Zeng, Q., Zhang, X., Xu, M., et al. (2019) Hippocampal neuron loss and astrogliosis in medial temporal lobe epileptic patients with mental disorders, *J. Integr. Neurosci.*, **18**, 127-132, doi: 10.31083/j.jin.2019.02.16.
91. Albrecht, J., and Zielińska, M. (2017) Mechanisms of excessive extracellular glutamate accumulation in and temporal lobe epilepsy, *Neurochem. Res.*, **42**, 1724-1734, doi: 10.1007/s11064-016-2105-8.
92. Barker-Haliski, M., and White, H. S. (2015) Glutamatergic mechanisms associated with seizures and epilepsy, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **5**, a022863, doi: 10.1101/cshperspect.a022863.
93. Eid, T., Gruenbaum, S. E., Dhaher, R., Lee, T. W., Zhou, Y., and Danbolt, N. C. (2016) The glutamate–glutamine cycle in epilepsy, *Adv. Neurobiol.*, **13**, 351-400, doi: 10.1007/978-3-319-45096-4_14.
94. Nicolo, J. P., O'Brien, T. J., and Kwan, P. (2019) Role of cerebral glutamate in post-stroke epileptogenesis, *Neuroimage Clin.*, **24**, 102069, doi: 10.1016/j.nicl.2019.102069.
95. O'Neil, D. A., Nicholas, M. A., Lajud, N., Kline, A. E., and Bondi, C. O. (2018) Preclinical models of traumatic brain injury: emerging role of glutamate in the pathophysiology of depression, *Front. Pharmacol.*, **9**, 579, doi: 10.3389/fphar.2018.00579.
96. Cui, W., Ning, Y., Hong, W., Wang, J., Liu, Z., and Li, M. D. (2019) Crosstalk between inflammation and glutamate system in depression: signaling pathway and molecular biomarkers for ketamine's antidepressant effect, *Mol. Neurobiol.*, **56**, 3484-3500, doi: 10.1007/s12035-018-1306-3.

97. Fullana, N., Gasull-Camós, J., Tarrés-Gatius, M., Castañé, A., Bortolozzi, A., and Artigas, F. (2020) Astrocyte control of glutamatergic activity: downstream effects on serotonergic function and emotional behavior, *Neuropharmacology*, **166**, 107914, doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107914.
98. Henter, I. D., de Sousa, R. T., and Zarate, C. A., Jr. (2018) Glutamatergic modulators in depression, *Harv. Rev. Psychiatry*, **26**, 307-319, doi: 10.1097/HRP.0000000000000183.
99. Li, C. T., Yang, K. C., and Lin, W. C. (2019) Glutamatergic dysfunction and glutamatergic compounds for major psychiatric disorders: evidence from clinical neuroimaging studies, *Front. Psychiatry*, **9**, 767, doi: 10.3389/fpsyt.2018.00767.
100. Reus, G. Z., de Moura, A. B., Silva, R. H., Resende, W. R., and Quevedo, J. (2018) Resilience dysregulation in major depressive disorder: focus on glutamatergic imbalance and microglial activation, *Curr. Neuropharmacol.*, **16**, 297-307, doi: 10.2174/1570159X15666170630164715.
101. Gulyaeva, N. V. (2021) Hippocampal hyperglutamatergic signaling matters: early targeting glutamate neurotransmission as a preventive strategy in Alzheimer's disease: an editorial highlight for "riluzole attenuates glutamatergic tone and cognitive decline in AβPP/PS1 mice" on https://doi.org/10.1111/jnc.15224, *J. Neurochem.*, **156**, 399-402, doi: 10.1111/jnc.15238.
102. Hanada, T. (2020) Ionotropic glutamate receptors in epilepsy: a review focusing on AMPA and NMDA receptors, *Biomolecules*, **10**, 464, doi: 10.3390/biom10030464.
103. Mihály, A. (2019) The reactive plasticity of hippocampal ionotropic glutamate receptors in animal epilepsies, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 1030, doi: 10.3390/ijms20051030.
104. Qian, F., and Tang, F. R. (2016) Metabotropic glutamate receptors and interacting proteins in epileptogenesis, *Curr. Neuropharmacol.*, **14**, 551-562, doi: 10.2174/1570159x14666160331142228.
105. Miladinovic, T., Nashed, M. G., and Singh, G. (2015) Overview of glutamatergic dysregulation in central pathologies, *Biomolecules*, **5**, 3112-3141, doi: 10.3390/biom5043112.
106. Sadeghi, M. A., Hemmati, S., Mohammadi, S., Yousefi-Manesh, H., Vafaei, A., et al. (2021) Chronically altered NMDAR signaling in epilepsy mediates comorbid depression, *Acta Neuropathol. Commun.*, **9**, 53, doi: 10.1186/s40478-021-01153-2.
107. Scarante, F. F., Vila-Verde, C., Detoni, V. L., Ferreira-Junior, N. C., Guimarães, F. S., and Campos, A. C. (2017) Cannabinoid modulation of the stressed hippocampus, *Front. Mol. Neurosci.*, **10**, 411, doi: 10.3389/fnmol.2017.00411.
108. Cheung, K. A. K., Peiris, H., Wallace, G., Holland, O. J., and Mitchell, M. D. (2019) The interplay between the endocannabinoid system, epilepsy and cannabinoids, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 6079, doi: 10.3390/ijms20236079.
109. Rocha, L., Alonso-Vanegas, M., Orozco-Suárez, S., Alcántara-González, D., Cruzblanca, H., and Castro, E. (2014) Do certain signal transduction mechanisms explain the comorbidity of epilepsy and mood disorders? *Epilepsy Behav.*, **38**, 25-31, doi: 10.1016/j.yebeh.2014.01.001.
110. Koyama, R., and Ikegaya, Y. (2005) To BDNF or not to BDNF: that is the epileptic hippocampus, *Neuroscientist*, **11**, 282-287, doi: 10.1177/1073858405278266.
111. McNamara, J. O., and Scharfman, H. E. (2012) Temporal lobe epilepsy and the BDNF receptor, TrkB, in *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]* (Noebels, J. L., Avoli, M., Rogawski, M. A., Olsen, R. W., and Delgado-Escueta, A. V., eds.) 4th Edn., Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
112. Brunoni, A. R., Lopes, M., and Fregni, F. (2008) A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **11**, 1169-1180, doi: 10.1017/S1461145708009309.
113. Martinowich, K., Manji, H., and Lu, B. (2007) New insights into BDNF function in depression and anxiety, *Nat. Neurosci.*, **10**, 1089-1093, doi: 10.1038/nn1971.
114. Gulyaeva, N. V. (2017) Interplay between brain BDNF and glutamatergic systems: a brief state of the evidence and association with the pathogenesis of depression, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 301-307, doi: 10.1134/S0006297917030087.
115. Bolshakov, A. P., Tret'yakova, L. V., Kvichansky, A. A., and Gulyaeva, N. V. (2021) Glucocorticoids: Dr. Jekyll and Mr. Hyde of hippocampal neuroinflammation, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 156-167, doi: 10.1134/S0006297921020048.
116. Alexander, A., Maroso, M., and Soltesz, I. (2016) Organization and control of epileptic circuits in temporal lobe epilepsy, *Prog. Brain Res.*, **226**, 127-154, doi: 10.1016/bs.pbr.2016.04.007.
117. Valente, K. D., and Busatto, F. G. (2013) Depression and temporal lobe epilepsy represent an epiphenomenon sharing similar neural networks: clinical and brain structural evidences, *Arq. Neuropsiquiatr.*, **71**, 183-190, doi: 10.1590/s0004-282x2013000300011.
118. Krishnan, V. (2020) Depression and anxiety in the epilepsies: from bench to bedside, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **20**, 41, doi: 10.1007/s11910-020-01065-z.
119. Elkommos, S., and Mula, M. (2020) A systematic review of neuroimaging studies of depression in adults with epilepsy, *Epilepsy Behav.*, **115**, 107695, doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107695.
120. Rivera Bonet, C. N., Hwang, G., Hermann, B., Struck, A. F., Cook, C. J., et al. (2020) Neuroticism in temporal lobe epilepsy is associated with altered limbic-frontal lobe resting-state functional connectivity, *Epilepsy Behav.*, **110**, 107172, doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107172.
121. Szot, P. (2012) Common factors among Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and epilepsy: possible role of the noradrenergic nervous system., *Epilepsia*, **53 (Suppl 1)**, 61-66, doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03476.x.
122. Kondziella, D., Alvestad, S., Vaaler, A., and Sonnewald, U. (2007) Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression? *J. Neurochem.*, **103**, 2136-2152, doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04926.x.
123. Druzhkova, T., Pochigaeva, K., Yakovlev, A., Kazimirova, E., Grishkina, M., et al. (2019) Acute stress response to a cognitive task in patients with major depressive disorder: potential metabolic and proinflammatory biomarkers, *Metab. Brain. Dis.*, **34**, 621-629, doi: 10.1007/s11011-018-0367-3.

STRESS-ASSOCIATED SHARED MOLECULAR AND CELLULAR HIPPOCAMPAL MECHANISMS OF EPILEPSY AND COMORBID DEPRESSIVE DISORDERS

Review

N. V. Gulyaeva[1,2]

[1] *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 117485 Moscow, Russia; e-mail: nata_gul@ihna.ru*

[2] *Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of Moscow Healthcare Department, 115419 Moscow, Russia*

The review discusses molecular and cellular mechanisms common to the temporal lobe epileptogenesis/epilepsy and depressive disorders. Comorbid temporal lobe epilepsy and depression are associated with dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. Excessive glucocorticoids disrupt the function and impair the structure of the hippocampus, a brain region key to learning, memory, and emotions. Selective vulnerability of the hippocampus to stress, mediated by the reception of glucocorticoid hormones secreted during stress, is the price of the high functional plasticity and pleiotropy of this limbic structure. Common molecular and cellular mechanisms include the dysfunction of glucocorticoid receptors, neurotransmitters, and neurotrophic factors, development of neuroinflammation, leading to neurodegeneration and loss of hippocampal neurons, as well as disturbances in neurogenesis in the subgranular neurogenic niche and formation of aberrant neural networks. These glucocorticoid-dependent processes underlie altered stress response and the development of chronic stress-induced comorbid pathologies, in particular, temporal lobe epilepsy and depressive disorders.

Keywords: epilepsy, temporal lobe epilepsy, depression, hippocampus, glucocorticoids, stress, neuroinflammation, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, neurogenesis, neural networks