

УДК 577.25

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАТОБИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДЕПРЕССИИ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ

### Обзор

© 2021 К.Н. Ступин, М.Ю. Зенько, Е.А. Рыбникова\*

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, Россия;  
электронная почта: rybnikovaea@infra.ru*

Поступила в редакцию 13.11.2020

После доработки 12.03.2021

Принята к публикации 12.03.2021

В обзоре проводится сравнительный анализ имеющихся в литературе сведений о патогенетических нейро-эндокринных механизмах депрессии и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) с целью выявления их общности и специфики. Обсуждаются характерные для депрессии и ПТСР модификации активности корковых и подкорковых структур мозга, уровней нейромедиаторов и их рецепторов, функции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной оси. Проведённый анализ свидетельствует о том, что данные расстройства представляют собой примеры разнонаправленных нарушений в системе адаптивного ответа организма на стрессорные психотравмирующие события. Сравнение патогенетических изменений, сопровождающих данные заболевания, несмотря на значительное сходство их причин и симптоматики, подводит к необходимости разработки дифференциальных терапевтических стратегий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, этиология, патогенетические механизмы, глюкокортикоидные гормоны.

**DOI:** 10.31857/S0320972521060105

### ВВЕДЕНИЕ

Депрессия или большое депрессивное расстройство (БДР) является в настоящее время одним из наиболее распространённых расстройств в мире, причём не только психиатрических. Менее распространённым заболеванием, также имеющим постстрессорную природу, является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Общей чертой, несмотря на большую роль генетической предрасположенности и принадлежность к разным нозологическим группам (F33.2 и F43.1 по МКБ-10 соответственно), является их развитие в результате интенсивных

или хронических стрессорных (психотравмирующих) воздействий, а также целый ряд сходных симптомов. Более того, отмечается высокая степень коморбидности ПТСР и депрессии [1], что указывает на наличие общих этиологических факторов, приводящих к развитию этих состояний. Yehuda и Antelman [2] указывают на то, что для формирования ПТСР или депрессивно-подобного состояния в моделях на животных имеет большое значение продолжительность и интенсивность травмирующего воздействия. При этом кратковременное воздействие высокой интенсивности чаще приводит к развитию ПТСР, тогда как при длительных стрессорных воздействиях небольшой интенсивности развивается депрессивное расстройство. Однако несмотря на ряд общих симптомов и этиологических факторов, эти два состояния имеют большие патофизиологические различия и даже, в какой-то степени, могут быть противопоставлены. Анализ этого вопроса является предметом настоящего обзора, цель которого состоит в том, чтобы продемонстрировать, что рассматриваемые постстрессорные расстройства представляют собой наглядные примеры часто разнонаправленных нарушений в системе адаптивного отве-

Принятые сокращения: БДР – большое депрессивное расстройство; ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; СПРРМ – сеть пассивного режима работы мозга; ПФК – префронтальная кора; мПФК – медиальная префронтальная кора; влПФК – вентромедиальная префронтальная кора; длПФК – дорсолатеральная префронтальная кора; ППК – передняя поясная кора; ГР – глюкокортикоидные рецепторы; ГАО – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная ось; BDNF – нейротрофический фактор мозга; 5-HT<sub>1A</sub> – серотониновые рецепторы 1A-типа; СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

\* Адресат для корреспонденции.

та организма на психотравмирующие события. По нашему мнению, тщательное сравнительное изучение механизмов патогенеза этих состояний будет способствовать объективизации методов их дифференциальной диагностики, созданию селективных терапевтических подходов, выявлению роли индивидуальной и наследственной предрасположенности и её направленной коррекции.

### **СТРУКТУРЫ МОЗГА, ВОВЛЕКАЮЩИЕСЯ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНТУРЫ ПРИ ПТСР И ДЕПРЕССИВНОМ РАСТРОЙСТВЕ**

Основными нейронными сетями, изучаемыми в рамках патогенеза БДР и ПТСР, являются кортико-лимбическая и сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ). Последняя включает в себя вентромедиальную (вмПФК) и дорсолатеральную префронтальную кору (длПФК), латеральную теменную и кору задней части поясной извилины с прилежащими участками предклинья.

При БДР в работе СПРРМ, объединяющей орбитофронтальную кору с гипоталамусом, миндалевидным телом и гиппокампом, отмечаются изменения связей между входящими в неё структурами [3]. У пациентов с БДР, даже в стадии ремиссии, наблюдаются выраженные микроструктурные изменения в медиальной ПФК и гиппокампе, объём которого уменьшается, а также увеличение количества волокон, связывающих миндалевидное тело с другими регионами [4, 5, 6]. Помимо снижения объёма гиппокампа при БДР, была обнаружена асимметрия его активности, одновременно с этим наблюдалось усиление кровотока в области ядер миндалевидного тела [7].

В кортико-лимбических сетях изменения затрагивают не только объём серого вещества, но и плотность глиальных клеток, что является характерным для БДР [8]. Увеличение количества связей между миндалевидным телом, гиппокампом и базальными ядрами может объяснять селективное усиление у пациентов с БДР памяти негативных событий по сравнению со здоровыми лицами, у которых подобных изменений не выявлялось [9]. У пациентов с ПТСР описанные изменения, характерные для БДР, в работе кортико-лимбической сети и СПРРМ не наблюдались, однако отмечается нарушение связей коры задней части поясной извилины и предклинья с другими отделами СПРРМ [10].

О вовлеченности ПФК в патогенез рассматриваемых постстрессорных расстройств также

свидетельствуют данные об увеличении у больных БДР кровотока и усилении метаболизма глюкозы в вмПФК, связанной с регуляцией эмоций, а в длПФК были обнаружены противоположные изменения [11]. Значение вмПФК для развития БДР подтверждается исследованием, в котором было обнаружено, что пациенты с повреждённой вмПФК имели меньше баллов по шкале выраженности симптомов депрессии, чем больные с поражением других отделов головного мозга [12]. У пациентов с ПТСР, в отличие от больных БДР, наблюдается уменьшение кровотока в вмПФК [13]. Также есть данные о влиянии степени активности длПФК на выраженность симптомов ПТСР: увеличенная активность длПФК связана с менее выраженными симптомами этого расстройства [14]. Результаты, полученные в экспериментах на животных, свидетельствуют о тормозном влиянии нейронов префронтальной коры на ядра миндалевидного тела [15], что хорошо согласуется с данными об изменении активности этих структур при ПТСР.

В передней поясной коре (ППК) пациентов с БДР отмечается увеличение кровотока и метаболизма глюкозы [16]. С этими результатами согласуются исследования на лабораторных животных. Так, Barthas et al. [17] продемонстрировали вовлеченность ППК в развитие патологии в модели депрессии с хроническим болевым стрессом [17]. При этом оптогенетическая стимуляция нейронов ППК приводила к формированию депрессивно-подобного поведения у интактных животных. Напротив, у пациентов с ПТСР обнаружено снижение интенсивности кровотока в ППК [18]. Таким образом, на уровне корковых структур при данных психических расстройствах наблюдается разнонаправленное изменение активности: усиление при депрессивных расстройствах и угнетение при ПТСР.

Несмотря на вовлечение в патогенез БДР и ПТСР одних и тех же сетей и отделов мозга, изменения, наблюдаемые в них при этих патологиях, носят различный характер, а для некоторых рассмотренных структур эти изменения противоположны.

### **ПЕРЕСТРОЙКИ ГИПОТАЛАМО- ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЙ ОСИ (ГАО) ПРИ ДЕПРЕССИИ И ПТСР И ИХ СВЯЗЬ С НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬЮ И ВОСПАЛЕНИЕМ**

В норме небольшие концентрации глюкокортикоидных гормонов связываются с минералокортикоидными рецепторами (MR), а в больших концентрациях, например, при стрессор-

ном ответе — с глюкокортикоидными рецепторами (ГР), через которые посредством отрицательной обратной связи регулируется сила реакции ГГАО в стрессорных условиях. Через обратную связь на уровнях гипофиза, паравентрикулярного ядра гипоталамуса и гиппокампа глюкокортикоиды снижают уровень секреции кортиколиберина и АКТГ, тем самым понижая свой собственный уровень [19].

У пациентов с БДР и ПТСР обнаруживаются многоуровневые изменения работы ГГАО, которые носят специфический характер и воспроизводятся в моделях этих расстройств на животных. При этом для пациентов с БДР характерно повышение содержания кортизола в крови [20] и кортиколиберина в гипоталамусе [21], тогда как у больных ПТСР может отмечаться как нормальный [22], так и сниженный базальный уровень глюкокортикоидов крови [23]. Подобные изменения могут быть вызваны отличиями чувствительности механизмов отрицательной обратной связи: считается, что при ПТСР происходит их сенситизация [24], а при БДР — напротив, десенситизация [25].

Изменения плотности ГР в структурах мозга, вовлечённых в патогенез БДР, полученные при постмортальном исследовании мозга больных, наблюдаются в миндалевидном теле [26] и гиппокампе [27]. Редуцированный уровень ГР у животных в моделях депрессии обнаружен в гиппокампе, ПФК и гипоталамусе [28]. Наблюдаемое снижение количества ГР на фоне повышенного уровня глюкокортикоидов и кортиколиберина отражает феномен down-регуляции.

Хронически повышенный уровень глюкокортикоидов при БДР может объяснять упомянутое ранее уменьшение объёма гиппокампа, для нейронов которого их высокие концентрации считаются токсическими [29]. Возможно, именно вызванные этим снижение силы обратного тормозного влияния гиппокампа на секрецию кортиколиберина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса приводят к обнаруженному феномену десенситизации ГГАО. В пользу патогенетической роли гиперкортизолемии при депрессии также свидетельствует факт развития депрессивно-подобной патологии при хроническом введении глюкокортикоидов у экспериментальных животных [30].

Глюкокортикоиды обладают выраженным влиянием на нейропластичность и нейрогенез, они уменьшают экспрессию нейротрофического фактора мозга BDNF [31], содержание которого и так достоверно снижается в разных отделах мозга под действием хронического стресса и наблюдается при БДР и ПТСР [32]. Подобные изменения легли в основу нейропластической

теории развития депрессии, а антидепрессивный эффект серотонинергических препаратов в настоящее время считается BDNF-опосредованным [32, 33].

Помимо влияния на функции ЦНС, подобный длительный высокий уровень глюкокортикоидов изменяет функционирование иммунитета, смещая баланс в сторону хронического воспаления с высоким уровнем провоспалительных цитокинов и, что особенно важно, нейровоспалений, сопровождающих протекание депрессивного расстройства [34]. Введение провоспалительных цитокинов приводит к развитию депрессивно-подобных симптомов [35], а использование липополисахарида является одной из моделей депрессии у животных [36]. Цитокин IL-1 $\beta$ , как и глюкокортикоиды, уменьшает экспрессию BDNF [37]. Как и в случае других изменений, наблюдаемых при депрессии, когда с трудом можно выявить, являются они причиной или следствием заболевания, на основе данного феномена была выдвинута воспалительная теория развития депрессии [38]. Однако в независимости от вторичности или первичности данных изменений они, безусловно, оказывают большое влияние на функционирование ГГАО и протекание депрессии соответственно.

У пациентов с ПТСР при пониженном или неизменном базальном уровне кортизола в крови отмечается повышенный уровень кортиколиберина в спинномозговой жидкости [39]. Аналогично, гиперпродукция гипоталамического кортиколиберина также обнаружена нами в модели ПТСР у крыс [40]. Вместе с тем в моделях ПТСР отмечается up-регуляция количества ГР в мПФК [41] и гиппокампе при их неизменном уровне в ядрах миндалевидного тела [42].

Таким образом, можно сказать, что модификации функции ГГАО при БДР и ПТСР носят характер сложных двунаправленных взаимодействий, что затрудняет их разделение на условно первичные (патогенетические) и вторичные из-за соответствующей перестройки всей системы по механизмам обратных связей. По-видимому, депрессия и в меньшей степени ПТСР, как заболевание, имеющее большую степень гетерогенности по его проявлениям, имеет также гетерогенность сопровождающих его нейроэндокринных нарушений.

### **МОДИФИКАЦИИ АКТИВНОСТИ МОНОАМИНЭРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА**

Моноаминовая теория БДР является наиболее старой из существующих теорий патогенеза

этого расстройства [43]. В литературе накоплено большое количество данных об изменении работы серотонинергических нейронов при БДР у людей [44], а также в моделях депрессивно-подобного состояния на грызунах, где было обнаружено снижение уровня серотонина в ПФК и гиппокампе [45], которое сопровождается компенсаторным повышением экспрессии серотониновых рецепторов в данных структурах [46, 47]. Изменения в дофаминергической системе при БДР включают снижение содержания дофамина и его метаболитов в цереброспинальной жидкости [48] и снижение плотности рецепторов дофамина в прилежащем ядре [49]. В то же время в модели депрессии, вызванной хронической болью, на крысах было показано повышение содержания дофамина в вентральной покрывке [50]. В исследованиях депрессивно-подобного синдрома на экспериментальных животных удалось выявить повышение экспрессии D2-рецепторов дофамина в префронтальной коре [51] и снижение экспрессии D2-рецепторов дофамина в прилежащем ядре [52]. При этом дефицит D2-рецепторов, наблюдаемый в структурах лимбической системы в моделях депрессивно-подобного состояния, восстанавливается при длительном применении трициклического антидепрессанта имипрамина [53].

Повышенная тревожность у крыс в модели ПТСР сопровождается увеличенным уровнем дофамина в ПФК. Известно, что в этой области мозга дофаминергические волокна участвуют в реализации ассоциированного со страхом поведения [54], а также в процессах возникновения эмоционально окрашенной памяти [55], что согласуется с проявлением специфических поведенческих симптомов при ПТСР. При этом есть данные об анксиолитическом действии антагонистов D3-рецепторов дофамина в моделях ПТСР на крысах [56].

Изменения в серотонинергических синапсах, обнаруживаемые в исследованиях пациентов и в моделях ПТСР, более разнородны. Так, показано увеличение плотности серотониновых рецепторов 1A-типа в гиппокампе (5-НТ1А) [57], а также серотониновых рецепторов 2С-типа в миндалевидном теле (5-НТ2С) [58]. В то же время отмечается снижение экспрессии рецепторов 5-НТ1А в поясной извилине и ядрах шва [59]. В ПФК изменений плотности рецепторов 5-НТ1А обнаружено не было [57]. Несмотря на некоторую несогласованность имеющихся данных, в целом при ПТСР отмечается чрезмерная активация серотонинергических синапсов в подкорковых образованиях в ответ на стрессовые воздействия [60].

Снижение содержания норадреналина в мПФК и прилежащем ядре было показано в модели депрессии у экспериментальных животных, причём вещества, способствующие повышению уровня норадреналина, приводили к исчезновению депрессивно-подобного поведения [61]. Таким образом, депрессивное расстройство характеризуется выраженным снижением активности адренергических нейронов, в то время как ПТСР характеризуется активацией этой системы мозга: при этом отмечается повышение уровня норадреналина в условиях хронического и острого стресса в ПФК, гиппокампе и миндалевидном теле [60, 62]. Повышенный уровень норадреналина и его метаболитов в миндалевидном теле также был обнаружен в моделях ПТСР на крысах [63].

На основе моноаминовой теории депрессии было разработано несколько групп антидепрессантов, влияющих на уровни моноаминов, применяющихся и по сей день. Однако терапевтический эффект данных препаратов проявляется отсрочено на несколько недель от начала терапии, несмотря на немедленное воздействие на нейротрансмиссию моноаминов. Кроме того, антидепрессантами являются не все лекарственные средства, повышающие уровни моноаминов в синаптической щели, как, например стимуляторы [64]. Подобные факты свидетельствуют о более сложных и отставленных механизмах антидепрессивного эффекта, в основе которого лежит изменение нейропластичности и реорганизация патологических нейронных связей, а не устранение дисбаланса нейромедиаторов, как это представляется в моноаминовой теории депрессии. Более того, наблюдаемые изменения работы моноаминовой нейротрансмиссии при БДР могут иметь вторичный характер.

### ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГЛУТАМАТЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА

На сегодняшний день накоплено достаточно данных об изменениях в глутаматергической системе, возникающих при депрессивных и посттравматических расстройствах, однако, как и в случае других медиаторных систем, выявить первичность или вторичность наблюдаемых изменений довольно сложно.

Применение кетамина, антагониста NMDA-рецепторов, у людей с БДР приводит к быстрому проявлению его антидепрессивного эффекта [65], дефицит глутамата был обнаружен в мПФК [66], ППК [67] и ядрах миндалевидного тела [68], а также сопровождался повышением

экспрессии NMDA-рецепторов в ядрах миндалевидного тела [69]. В то же время при депрессии обнаружено снижение плотности метаболитных рецепторов и NMDA-рецепторов в мПФК [70]. Наличие антидепрессантного эффекта у кетамина может дополнительно свидетельствовать о вовлечении нарушения глутаматной трансмиссии в патобиохимические механизмы БДР. Кратковременное повышение концентрации глутамата при введении кетамина может приводить к высвобождению BDNF, в свою очередь, влияющего на нейропластичность, нарушенную при БДР [71].

В исследованиях на пациентах с ПТСР отмечено повышение уровня глутамата в плазме крови [72], в затылочно-теменных областях коры больших полушарий [73] и правом гиппокампе [74]. В влПФК, которая, как упоминалось выше, характеризуется снижением активности при ПТСР, отмечается понижение уровня глутамата [75]. В длПФК, проявляющей гиперактивацию, отмечается увеличение плотности метаболитных рецепторов глутамата 5-го типа (mGluR5) [76].

Таким образом, при депрессии отмечается угнетение глутаматергической системы в префронтальной коре, миндалевидном теле и гиппокампе, а изменения, выявленные при ПТСР, в большей степени затрагивают структуры префронтальной коры и характеризуются сенситизацией нейронов этой области к действию глутамата.

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ БДР И ПТСР

Первая линия фармакотерапии БДР в подавляющем большинстве случаев представляет собой применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и/или норадреналина. Во вторую и третью линии входят неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов и ингибиторы моноаминоксидазы. Однако эффективность применения антидепрессантов остаётся низкой и часто отличается от плацебо только в случаях тяжёлой депрессии [77]. Для более селективного воздействия на нейропластичность без побочных эффектов, присутствующих у существующих моноаминовых антидепрессантов, в настоящее время разрабатывается класс препаратов «психопластогенов» [78].

Фармакотерапия ПТСР на сегодняшний день носит по большей части симптоматический характер, наиболее часто назначаемыми препаратами являются антидепрессанты класса СИОЗС, однако их эффективность остаётся под вопросом [79]. Некоторые исследователи считают, что применение СИОЗС при ПТСР без наличия коморбидного депрессивного расстройства не имеет практического обоснования [80]. Использование при ПТСР адреноблокаторов, даже преимущественно периферического действия, как празозин [81], имеет смысл для устранения положительной биологической обратной связи, являющейся основой развития панических атак у пациентов с тревожными расстройствами (таблица).

Изменения, обнаруживаемые при депрессии и ПТСР

Эффекты	Большая депрессия	Модели депрессии на животных	ПТСР	Модели ПТСР на животных
Изменение работы СПРРМ	выраженное [3]	выраженное [3]	частичное [10]	
Изменение работы кортико-лимбической сети	выраженное [8, 9]	выраженное [8, 9]	частичное [10]	
Изменение объёма гиппокампа	уменьшение [6]	уменьшение [6]		
Активность ГГАО	десенситизация [25]	десенситизация [25]	сенситизация [24]	сенситизация [24]
ГР в гиппокампе и ПФК	снижение [26, 27]	снижение [28]	повышение [41]	повышение [41]
Нейровоспаление	выраженное [34]	выраженное [35, 36]		
Активность серотонинергической системы	снижение [44]	снижение [45]	повышение [57–59]	повышение [60]
Активность норадрено- и дофаминоергических систем	снижение [48, 61]	снижение [50–52, 61]	повышение [54, 55, 60]	повышение [56, 63]
Изменение активности глутаматергической системы	выраженное [66–68]	снижение [37]	сенситизация [72–74]	
BDNF и нейропластичность	снижение [32, 33, 71]			

Сокращения: СПРРМ – сеть пассивного режима работы мозга; ГГАО – гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная ось; ГР – глюкокортикоидные рецепторы; ПФК – префронтальная кора; BDNF – нейротрофический фактор мозга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщения и сравнительного анализа накопленных сведений о механизмах патогенеза БДР и ПТСР. Разнообразие вовлечённых нейромедиаторных и нейроэндокринных систем и контуров головного мозга вместе с обилием связей разных модальностей между ними делает обобщение патологических изменений действительно сложной задачей. В целом можно заключить, что данные психические расстройства имеют достаточное количество общих черт (от этиологических факторов до нейромедиаторных и гормональных систем, вовлекающихся в патогенез этих состояний). В то же время очевидно, что по характеру большинства рассмотренных в обзоре патогенетических изменений данные состояния могут быть противопоставлены друг другу, тем

самым применение существующего сходного подхода к фармакотерапии этих разных расстройств выглядит необоснованным. Очевидно, что БДР и ПТСР, как примеры разнонаправленных нарушений в механизмах адаптации к стрессу, требуют разработки дифференциальных подходов к их лечению.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-015-00336).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., and Nelson, C. B. (1995) Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey, *Arch. Gen. Psychiatry*, **52**, 1048-1060, doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950240066012.
- Yehuda, R., and Antelman, S. M. (1993) Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder, *Biol. Psychiatry*, **33**, 479-486, doi: 10.1016/0006-3223(93)90001-t.
- Li, B., Liu, L., Friston, K. J., Shen, H., Wang, L., et al. (2013) A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression, *Biol. Psychiatry*, **74**, 48-54, doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.007.
- Erk, S., Mikschl, A., Stier, S., Ciaramidaro, A., Gapp, V., et al. (2010) Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression, *J. Neurosci.*, **30**, 15726-15734, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1856-10.2010.
- Ma, N., Li, L., Shu, N., Liu, J., Gong, G., et al. (2007) White matter abnormalities in first-episode, treatment-naïve young adults with major depressive disorder, *Am. J. Psychiatry*, **164**, 823-826, doi: 10.1176/ajp.2007.164.5.823.
- Frodil, T., Jäger, M., Smajstrlova, I., Born, C., Bottlender, R., et al. (2008) Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study, *J. Psychiatry Neurosci.*, **33**, 423.
- Ma, X., Liu, J., Liu, T., Ma, L., Wang, W., et al. (2019) Altered resting-state functional activity in medication-naïve patients with first-episode major depression disorders. Healthy control: a quantitative meta-analysis, *Front. Behav. Neurosci.*, **13**, 89, doi: 10.3389/fnbeh.2019.00089.
- Bennett, M. R. (2011) The prefrontal-limbic network in depression: a core pathology of synapse regression, *Prog. Neurobiol.*, **93**, 457-467, doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.001.
- Arnold, J. F., Zwiers, M. P., Fitzgerald, D. A., van Eijndhoven, P., Becker, E. S., et al. (2012) Fronto-limbic microstructure and structural connectivity in remission from major depression, *Psychiatry Res. Neuroimaging*, **204**, 40-48, doi: 10.1016/j.pscychresns.2012.07.010.
- Bluhm, R. L., Williamson, P. C., Osuch, E. A., Frewen, P. A., Stevens, T. K., et al. (2009) Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma, *J. Psychiatry Neurosci.*, **34**, 187.
- Goldman, S., Mendlewicz, J., Luxen, A., Delvenne, V., Lotstra, F., et al. (1994) Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression, *Biol. Psychiatry*, **36**, 381-388, doi: 10.1016/0006-3223(94)91213-0.
- Koenigs, M., Huey, E. D., Calamia, M., Raymond, V., Tranel, D., and Grafman, J. (2008) Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression, *J. Neurosci.*, **28**, 12341-12348, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2324-08.2008.
- Bremner, J. D., Staib, L. H., Kaloupek, D., Southwick, S. M., Soufer, R., and Charney, D. S. (1999) Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study, *Biol. Psychiatry*, **45**, 806-816, doi: 10.1016/s0006-3223(98)00297-2.
- Aupperle, R. L., Allard, C. B., Grimes, E. M., Simmons, A. N., Flagan, T., et al. (2012) Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder, *Arch. Gen. Psychiatry*, **69**, 360-371, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1539.
- Rosenkranz, J. A., and Grace, A. A. (2002) Cellular mechanisms of infralimbic and prelimbic prefrontal cortical inhibition and dopaminergic modulation of basolateral amygdala neurons *in vivo*, *J. Neurosci.*, **22**, 324-337, doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-01-00324.2002.
- Sundermann, B., Beverborg, M. O., and Pfeleiderer, B. (2014) Toward literature-based feature selection for diagnostic classification: a meta-analysis of resting-state fMRI in depression, *Front. Hum. Neurosci.*, **8**, 692, doi: 10.3389/fnhum.2014.00692.
- Barthas, F., Sellmeijer, J., Hugel, S., Waltisperger, E., Barrot, M., and Yalcin, I. (2015) The anterior cingulate cortex is a critical hub for pain-induced depression, *Biol. Psychiatry*, **77**, 236-245, doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.004.
- Britton, J. C., Phan, K. L., Taylor, S. F., Fig, L. M., and Liberzon, I. (2005) Corticolimbic blood flow in posttraumatic stress disorder during script-driven imagery, *Biol.*

- Psychiatry*, **57**, 832-840, doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.025.
19. De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., and Joëls, M. (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease, *Endocr. Rev.*, **19**, 269-301, doi: 10.1210/edrv.19.3.0331.
  20. Murri, M. B., Pariante, C., Mondelli, V., Masotti, M., Atti, A. R., et al. (2014) HPA axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis, *Psychoneuroendocrinology*, **41**, 46-62, doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.004.
  21. Nemeroff, C. B., and Owens, M. J. (2002) Treatment of mood disorders, *Nat. Neurosci.*, **5**, 1068-1070, doi: 10.1038/nn943.
  22. Meewisse, M. L., Reitsma, J. B., de Vries, G. J., Gersons, B. P. R., and Olf, M. (2007) Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis, *Br. J. Psychiatry*, **191**, 387-392, doi: 10.1192/bjp.bp.106.024877.
  23. Pan, X., Wang, Z., Wu, X., Wen, S. W., and Liu, A. (2018) Salivary cortisol in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis, *BMC Psychiatry*, **18**, 324, doi: 10.1186/s12888-018-1910-9.
  24. Franco, A. J., Chen, C., Scullen, T., Zsombok, A., Salahudeen, A. A., et al. (2016) Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in a male rat chronic stress model, *Endocrinology*, **157**, 2346-2355, doi: 10.1210/en.2015-1641.
  25. Yehuda, R., Teicher, M. H., Trestman, R. L., Levengood, R. A., and Siever, L. J. (1996) Cortisol regulation in post-traumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis, *Biol. Psychiatry*, **40**, 79-88, doi: 10.1016/0006-3223(95)00451-3.
  26. Wang, Q., Verweij, E. W. E., Krugers, H. J., Joels, M., Swaab, D. F., and Lucassen, P. J. (2013) Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients, *Brain Struct. Funct.*, **219**, 1615-1626, doi: 10.1007/s00429-013-0589-4.
  27. Wang, Q., Joels, M., Swaab, D. F., and Lucassen, P. J. (2012) Hippocampal GR expression is increased in elderly depressed females, *Neuropharmacology*, **62**, 527-533, doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.09.014.
  28. Chen, J., Wang, Z., Zuo, W., Zhang, S., Chu, S., and Chen, N. (2016) Effects of chronic mild stress on behavioral and neurobiological parameters – role of glucocorticoid, *Horm. Behav.*, **78**, 150-159, doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.11.006.
  29. Sapolsky, R. M. (1986) Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels, *J. Neurosci.*, **6**, 2240-2244, doi: 10.1523/JNEUROSCI.06-08-02240.1986.
  30. Gourley, S. L., Wu, F. J., Kiraly, D. D., Ploski, J. E., Kedves, A. T., et al. (2008) Regionally specific regulation of ERK MAP kinase in a model of antidepressant – sensitive chronic depression, *Biol. Psychiatry*, **63**, 353-359, doi: 10.1016/j.biopsych.2007.07.016.
  31. Numakawa, T., Adachi, N., Richards, M., Chiba, S., and Kunugi, H. (2013) Brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids: reciprocal influence on the central nervous system, *Neuroscience*, **239**, 157-172, doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.073.
  32. Lee, B. H., and Kim, Y. K. (2010) The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment, *Psychiatry Invest.*, **7**, 231, doi: 10.4306/pi.2010.7.4.231.
  33. Duman, R. S., and Monteggia, L. M. (2006) A neurotrophic model for stress-related mood disorders, *Biol. Psychiatry*, **59**, 1116-1127, doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.
  34. Loftis, J. M., Huckans, M., and Morasco, B. J. (2010) Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies, *Neurobiol. Dis.*, **37**, 519-533, doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.015.
  35. Capuron, L., and Dantzer, R. (2003) Cytokines and depression: the need for a new paradigm, *Brain Behav. Immun.*, **17**, 119-124, doi: 10.1016/S0889-1591(02)00078-8.
  36. Kubera, M., Curzytek, K., Duda, W., Leskiewicz, M., Basta-Kaim, A., et al. (2013) A new animal model of (chronic) depression induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration for 4 months, *Brain Behav. Immun.*, **31**, 96-104, doi: 10.1016/j.bbi.2013.01.001.
  37. Barrientos, R. M., Sprunger, D. B., Campeau, S., Higgins, E. A., Watkins, L. R., et al. (2003) Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist, *Neuroscience*, **121**, 847-853, doi: 10.1016/S0306-4522(03)00564-5.
  38. Smith, R. S. (1991) The macrophage theory of depression, *Med. Hypotheses*, **35**, 298-306, doi: 10.1016/0306-9877(91)90272-Z.
  39. Baker, D. G., West, S. A., Nicholson, W. E., Kasckow, J. W., Hill, K. K., et al. (1999) Corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder, *Am. J. Psychiatry*, **156**, 585-588, doi: 10.1176/ajp.156.4.585.
  40. Mironova, V., Rybnikova, E., and Pivina, S. (2013) Effect of inescapable stress in rodent models of depression and posttraumatic stress disorder on CRH and vasopressin immunoreactivity in the hypothalamic paraventricular nucleus, *Acta Physiol. Hung.*, **100**, 395-410, doi: 10.1556/APhysiol.100.2013.4.4.
  41. Wen, L., Han, F., and Shi, Y. (2014) Changes in the glucocorticoid receptor and Ca<sup>2+</sup>/calreticulin-dependent signalling pathway in the medial prefrontal cortex of rats with post-traumatic stress disorder, *J. Mol. Neurosci.*, **56**, 24-34, doi: 10.1007/s12031-014-0464-7.
  42. Eagle, A. L., Knox, D., Roberts, M. M., Mulo, K., Liberzon, I., et al. (2013) Single prolonged stress enhances hippocampal glucocorticoid receptor and phosphorylated protein kinase B levels, *Neurosci. Res.*, **75**, 130-137, doi: 10.1016/j.neures.2012.11.001.
  43. Mulinari, S. (2012) Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research, *J. Hist. Neurosci.*, **21**, 366-392, doi: 10.1080/0964704X.2011.623917.
  44. Andrews, P. W., Bharwani, A., Lee, K. R., Fox, M., and Thomson, J. A. Jr. (2015) Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **51**, 164-188, doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.018.
  45. Lu, Q., Mouri, A., Yang, Y., Kunisawa, K., Teshigawara, T., et al. (2019) Chronic unpredictable mild stress-induced behavioral changes are coupled with dopaminergic hyperfunction and serotonergic hypofunction in mouse models of depression, *Behav. Brain Res.*, **372**, 112053, doi: 10.1016/j.bbr.2019.112053.
  46. Ossowska, G., Nowa, G., Kata, R., Klenk-Majewska, B., Danilczuk, Z., and Zebrowska-Lupina, I. (2001) Brain monoamine receptors in a chronic unpredictable stress model in rats, *J. Neural Transm.*, **108**, 311-319, doi: 10.1007/s007020170077.
  47. Garcia-Garcia, A. L., Meng, Q., Canetta, S., Gardier, A. M., Guiard, B. P., et al. (2017) Serotonin signaling through prefrontal cortex 5-HT<sub>1A</sub> receptors during adolescence can determine baseline mood-related behaviors, *Cell Rep.*, **18**, 1144-1156, doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.021.
  48. Roy, A., de Jong, J., and Linnoila, M. (1989) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior

- in depressed patients: a 5-year follow-up study, *Arch. Gen. Psychiatry*, **46**, 609-612, doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810070035005.
49. Kram, M. L., Kramer, G. L., Ronan, P. J., Steciuk, M., and Petty, F. (2002) Dopamine receptors and learned helplessness in the rat: an autoradiographic study, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **26**, 639-645, doi: 10.1016/s0278-5846(01)00222-6.
  50. Ji, N. N., Kang, J., Hua, R., and Zhang, Y. M. (2018) Involvement of dopamine system in the regulation of the brain corticotropin-releasing hormone in paraventricular nucleus in a rat model of chronic visceral pain, *Neurol. Res.*, **40**, 650-657, doi: 10.1080/01616412.2018.1460702.
  51. Chen, C., Yang, J. M., Hu, T. T., Xu, T. J., Xu, W. P., and Wei, W. (2013) Elevated dopamine D2 receptor in prefrontal cortex of CUMS rats is associated with downregulated cAMP-independent signaling pathway, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **91**, 750-758, doi: 10.1139/cjpp-2012-0399.
  52. Qiao, H., Yang, S., Xu, C., Ma, X. M., and An, S. C. (2020) Involvement of D2 receptor in the NAc in chronic unpredictable stress-induced depression-like behaviors, *Stress*, **23**, 318-327, doi: 10.1080/10253890.2019.1673361.
  53. Papp, M., Klimek, V., and Willner, P. (1994) Parallel changes in dopamine D2 receptor binding in limbic forebrain associated with chronic mild stress-induced anhedonia and its reversal by imipramine, *Psychopharmacology*, **115**, 441-446, doi: 10.1007/BF02245566.
  54. Shah, A. A., Sjovold, T., and Treit, D. (2004) Selective antagonism of medial prefrontal cortex D4 receptors decreases fear-related behaviour in rats, *Eur. J. Neurosci.*, **19**, 3393-3397, doi: 10.1111/j.0953-816X.2004.03447.x.
  55. Laviolette, S. R., Lipski, W. J., and Grace, A. A. (2005) A subpopulation of neurons in the medial prefrontal cortex encodes emotional learning with burst and frequency codes through a dopamine D<sub>4</sub> receptor-dependent basolateral amygdala input, *J. Neurosci.*, **25**, 6066-6075, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1168-05.2005.
  56. Horvitz, J. C., Stewart, T., and Jacobs, B. L. (1997) Burst activity of ventral tegmental dopamine neurons is elicited by sensory stimuli in the awake cat, *Brain Res.*, **759**, 251-258, doi: 10.1016/s0006-8993(97)00265-5.
  57. Harvey, B. H., Naciti, C., Brand, L., and Stein, D. J. (2003) Endocrine, cognitive and hippocampal/cortical 5HT<sub>1A</sub>/2A receptor changes evoked by a time-dependent sensitization (TDS) stress model in rats, *Brain Res.*, **983**, 97-107, doi: 10.1016/s0006-8993(03)03033-6.
  58. Harada, K., Yamaji, T., and Matsuoka, N. (2008) Activation of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor is involved in the enhanced anxiety in rats after single-prolonged stress, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **89**, 11-16, doi: 10.1016/j.pbb.2007.10.016.
  59. Neumeister, A., Bain, E., Nugent, A. C., Carson, R. E., Bonne, O., et al. (2004) Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder, *J. Neurosci.*, **24**, 589-591, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4921-03.2004.
  60. Krystal, J. H., and Neumeister, A. (2009) Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of post-traumatic stress disorder and resilience, *Brain Res.*, **1293**, 13-23, doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.044.
  61. Shen, M., Yang, Y., Wu, Y., Zhang, B., Wu, H., et al. (2018) L-theanine ameliorate depressive-like behavior in a chronic unpredictable mild stress rat model via modulating the monoamine levels in limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic-circuit related brain regions, *Phytother. Res.*, **33**, 412-421, doi: 10.1002/ptr.6237.
  62. Bremner, J. D., Krystal, J. H., Southwick, S. M., and Charney, D. S. (1996) Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety. I. Preclinical studies, *Synapse*, **23**, 28-38, doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199605)23:1<28::AID-SYN4>3.0.CO;2-J.
  63. Ronzoni, G., Del Arco, A., Mora, F., and Segovia, G. (2016) Enhanced noradrenergic activity in the amygdala contributes to hyperarousal in an animal model of PTSD, *Psychoneuroendocrinology*, **70**, 1-9, doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.04.018.
  64. Bear, M., Connors, B., and Paradiso, M. A. (2020) *Neuroscience: Exploring the Brain*, Jones & Bartlett Learning, Burlington, USA.
  65. Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., et al. (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients, *Biol. Psychiatry*, **47**, 351-354, doi: 10.1016/S0006-3223(99)00230-9.
  66. Arnone, D., Mumuni, A. N., Jauhar, S., Condon, B., and Cavanagh, J. (2015) Indirect evidence of selective glial involvement in glutamate-based mechanisms of mood regulation in depression: meta-analysis of absolute prefrontal neuro-metabolic concentrations, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **25**, 1109-1117, doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.016.
  67. Luykx, J. J., Laban, K. G., van den Heuvel, M. P., Boks, M. P., Mandl, R. C., et al. (2012) Region and state specific glutamate downregulation in major depressive disorder: a meta-analysis of (1)H-MRS findings, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **36**, 198-205, doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.05.014.
  68. Knox, D., Perrine, S. A., George, S. A., Galloway, M. P., and Liberzon, I. (2010) Single prolonged stress decreases glutamate, glutamine, and creatine concentrations in the rat medial prefrontal cortex, *Neurosci. Lett.*, **480**, 16-20, doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.052.
  69. Karolewicz, B., Szebeni, K., Gilmore, T., Maciag, D., Stockmeier, C. A., and Ordway, G. A. (2009) Elevated levels of NR2A and PSD-95 in the lateral amygdala in depression, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **12**, 143-153, doi: 10.1017/S1461145708008985.
  70. 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.
  71. Deschwanden, A., Karolewicz, B., Feyissa, A. M., Treyer, V., Ametamey, S. M., et al. (2011) Reduced metabotropic glutamate receptor 5 density in major depression determined by [(11)C]ABP688 PET and post-mortem study, *Am. J. Psychiatry*, **168**, 727-734, doi: 10.1176/appi.ajp.2011.09111607.
  72. Nishi, D., Hashimoto, K., Noguchi, H., Hamazaki, K., Hamazaki, T., and Matsuoka, Y. (2015) Glutamatergic system abnormalities in posttraumatic stress disorder, *Psychopharmacology*, **232**, 4261-4268, doi: 10.1007/s00213-015-4052-5.
  73. Meyerhoff, D. J., Mon, A., Metzler, T., and Neylan, T. C. (2014) Cortical gamma-aminobutyric acid and glutamate in posttraumatic stress disorder and their relationships to self-reported sleep quality, *Sleep*, **37**, 893-900, doi: 10.5665/sleep.3654.
  74. Rosso, I. M., Crowley, D. J., Silveri, M. M., Rauch, S. L., and Jensen, J. E. (2017) Hippocampus glutamate and n-acetyl aspartate markers of excitotoxic neuronal compromise in posttraumatic stress disorder, *Neuropsychopharmacology*, **42**, 1698-1705, doi: 10.1038/npp.2017.32.
  75. Ousdal, O. T., Milde, A. M., Craven, A. R., Eriland, L., Endestad, T., et al. (2019) Prefrontal glutamate levels predict altered amygdala-prefrontal connectivity in traumatized youths, *Psychol. Med.*, **49**, 1822-1830, doi: 10.1017/S0033291718002519.
  76. Holmes, S. E., Girenti, M. J., Davis, M. T., Pietrzak, R. H., DellaGioia, N., et al. (2017) Altered metabotropic

- glutamate receptor 5 markers in PTSD: *in vivo* and post-mortem evidence, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 8390-8395, doi: 10.1073/pnas.1701749114.
77. Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., and Johnson, B. T. (2008) Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration, *PLoS Med.*, **5**, e45, doi: 10.1371/journal.pmed.0050045.
78. Cameron, L. P., Tombari, R. J., Lu, J., Pell, A. J., Hurley, Z. Q., et al. (2021) A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential, *Nature*, **589**, 474-479, doi: 10.1038/s41586-020-3008-z.
79. Ravindran, L. N., and Stein, M. B. (2009) Pharmacotherapy of PTSD: premises, principles, and priorities, *Brain Res.*, **1293**, 24-39, doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.037.
80. Torrens, M., Fonseca, F., Mateu, G., and Farré, M. (2005) Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression: a systematic review and meta-analysis, *Drug Alcohol Dependence*, **78**, 1-22, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.09.004.
81. Raskind, M. A., Thompson, C., Petrie, E. C., Dobie, D. J., Rein, R. J., et al. (2002) Prazosin reduces nightmares in combat veterans with posttraumatic stress disorder, *J. Clin. Psychiatry*, **63**, 565-568, doi: 10.4088/jcp.v63n0705.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF PATHOBIOCHEMICAL CHANGES IN MAJOR DEPRESSION AND POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

### Review

**K. N. Stupin, M. Y. Zenko, and E. A. Rybnikova\***

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,  
199034 St.-Petersburg, Russia; E-mail: rybnikovaea@infran.ru*

Comparative analysis of available literature data on the pathogenetic neuroendocrine mechanisms of depression and post-traumatic stress disorder (PTSD) is provided in this review to identify their common features and differences. We discuss the multidirectional modifications of the activity of cortical and subcortical structures of the brain, levels of neurotransmitters and their receptors, and functions of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in depression and PTSD. The analysis shows that these disorders are examples of opposite failures in the system of adaptive stress response of the body to stressful psychotraumatic events. On this basis, it is concluded that the currently widespread use of similar approaches to treat these disorders is not justified, despite the significant similarity of their anxiety-depressive symptoms; development of differential therapeutic strategies is required.

**Keywords:** major depression, post-traumatic stress disorder, etiology, pathogenetic mechanisms, neurotransmitters, glucocorticoid hormones