

СТРЕСС, КОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГИППОКАМПА И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

© Должиков А.А.¹, Бобынцев И.И.³, Бельх А.Е.³, Должикова И.Н.²

¹ Кафедра гистологии, ² кафедра фармакологии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород;
³ кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: dolzhikov@bsu.edu.ru

В обзоре представлен анализ литературных данных, относящихся к проблеме роли стресс-индуцированного увеличения секреции кортикостероидов в повреждении гиппокампа у грызунов и приматов. Гиппокампальная атрофия, индуцированная кортикостероидами, может играть важную роль в патогенезе широкого спектра нейropsychиатрических расстройств. Гиппокамп необходим для консолидации кратковременной памяти и регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН). Признаки гиппокампальных повреждений (дисрегуляция ГГН в сочетании с мнестическими нарушениями) обнаруживаются при аффективных расстройствах, болезни Альцгеймера и посттравматических расстройствах. МРТ волуметрия демонстрирует уменьшенный объем гиппокампа при этих расстройствах. Рассмотрено доказательство «глюкокортикоидной гипотезы» психиатрической патологии. Обсуждаются нерешенные вопросы относительно хронологических аспектов нейродегенерации, причинности, обратимости, типов повреждений, факторов повышения повреждаемости гиппокампа, а также фармакологических (КТРГ-антагонисты, антиглюкокортикоидные препараты, ГАМК-эргические, серотонинергические, глутаматергические агенты) и нефармакологических (психотерапия) подходов к лечению.

Ключевые слова: гиппокамп, стресс, кортикостероиды, аффективные расстройства, депрессия.

STRESS, CORTICOSTEROID DAMAGE OF HIPPOCAMPUS AND NEUROPSYCHOLOGICAL PATHOLOGY

Dolzhikov A.A.¹, Bobyntsev I.I.³, Belykh A.E.³, Dolzhikova I.N.²

¹ Histology Department, ² Pharmacology Department of Medical Institute of Belgorod State National Research University, Belgorod; ³ Pathophysiology Department of Kursk State Medical University, Kursk

The review presents a literature data review concerning the role of stress-induced elevation of corticosteroid secretion in the damage of hippocampus in rodents and primates. Hippocampal atrophy induced by corticosteroids may play an important role in the pathogenesis of a wide range of neuropsychiatric disorders. Hippocampus is necessary for short-term memory consolidation and HPA axis regulation. Signs of hippocampal damage (HPA dysregulation in combination with memory impairment) are found in affective disorders, Alzheimer's disease, and in posttraumatic stress disorder. MRI volumetry reveals reduced hippocampal volume in these diseases. The evidence supporting the "glucocorticoid hypothesis" of psychiatric disorders is considered. The unresolved questions concerning temporary aspects of neurodegeneration, causality, reversibility, damage types, factors increasing hippocampal vulnerability, and both pharmacological (CRH antagonists, antiglucocorticoid drugs, GABA-ergic, serotonergic, glutamatergic agents) and nonpharmacological (psychotherapy) treatment approaches are also under discussion.

Keywords: hippocampus, stress, corticosteroids, affective disorders, depression.

Изменения метаболизма нейротрансмиттеров и функционирования их рецепторов в настоящее время не являются достаточной нейробиологической основой психопатологии. Исследование влияния нейродегенеративных эффектов кортикостероидов, особенно на гиппокамп, по данным многих исследований представляет перспективное направление в понимании этиологии и патогенеза различных нейropsychических расстройств [19]. В литературе становится употребительным понятие о нейроэндокринологии депрессии и стресса [9].

Свидетельствами существенной роли гиппокампа в формировании стрессовых реакций и нейрального компонента системы обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой

оси [14] (ГГН) являются следующие факты, полученные в достаточно большом числе исследований и подытоженные в фундаментальном руководстве «The hippocampus book» [54]: 1) наличие кортикостероидных рецепторов у нейронов гиппокампа как у животных, так и у человека; 2) инвертированный U-образный тип связи между уровнем острого стресса и памятью; 3) стрессовая модуляция гиппокампальной возбудимости; 4) структурные изменения области СА3 при хроническом стрессе или действии стрессовых гормонов; 4) фетальное перепрограммирование ГГН, сохраняющееся в постнатальном периоде, при хроническом действии высокой стрессовой нагрузки или стрессовых гормонов в течение беременности; 5) нарушение нейрогенеза в зубчатой

извилине при действии стресса или стрессовых гормонов; 6) нарушения памяти при остром стрессе, показанные в исследованиях на трансгенных мышцах, коррелирующиеся с повреждениями постсинаптических структур – шипиков апикальных дендритов гиппокампальных нейронов (при введении блокаторов АКТГ рецепторов степень функциональных нарушений уменьшается); 7) воспроизведение эффектов стресса при внутрижелудочковом введении кортиколиберина в раннем постнатальном периоде, приводящего к прогрессирующему снижению количества нейронов в поле СА3 гиппокампа и нарушениям памяти. При этом нет обязательной зависимости от стрессового уровня кортикостероидов.

Анализу зарубежной литературы, относящейся к кортикостероидной гипотезе гиппокампальных повреждений, посвящен данный обзор.

Гиппокамп является значимой мишенью для кортикостероидов в головном мозге. Как результат воздействия кортикостероидов у крыс обнаружено уменьшение количества концевых ветвлений и длины дендритов [23, 56], что приводит к их атрофии у пирамидных нейронов [57] и даже гибели нейронов областей СА3 и СА4 [30, 32, 59]. Высокие уровни надпочечниковых стероидов ускоряют нейрональную гибель при инфузии нейротоксинов [39] и ишемии [40] у крыс. Сходные результаты получены и у приматов [42].

Гиппокамп играет важную роль в контролирующей отрицательной обратной связи при ответе ГГН на стресс. При повышении в плазме крови уровня кортикостероидов активируются глюкокортикоидные рецепторы, обильно представленные в гиппокампе, и происходит быстрое ингибирование ГГН. Эксцизия или недостаточность гиппокампа значительно снижает ингибирующий эффект дексаметазона на стресс-индуцированный ответ надпочечников [8, 12]. Аномальная активация ГГН является общим признаком при различных нейропсихических нарушениях. Отсутствие супрессивного эффекта кортизола при дексаметазоновом супрессивном тесте (ДСТ) является важным признаком гиперактивности ГГН и часто присутствует у депрессивных пациентов.

Анализ 150 исследований показал, что общая чувствительность ДСТ при альцгеймеровской деменции и больших депрессивных расстройствах достигает 44,1% и даже 67% при психотической депрессии [1].

Среди пациентов с альцгеймеровской деменцией выявлено значительно большее число ДСТ-асупрессоров в сравнении со здоровыми лицами. Частично это может быть объяснено коморбидностью с депрессией. Однако ДСТ-асупрессоры описаны и среди недепрессивных пациентов с альцгеймеровской деменцией [17].

Острый и хронический стресс являются состояниями, сопровождающимися повышенным выделением кортикостероидов. В этом аспекте имеющиеся наблюдения сниженного уровня средней суточной экскреции кортизола с мочой и усиление супрессии кортизола после малой дозы дексаметазона при посттравматических стрессовых расстройствах (ПТСР) являются интересными и в определенной степени парадоксальными [62].

Гиппокамп вовлечен в консолидацию кратковременной памяти [15]. Дефициты кратковременной декларативной памяти описаны у лиц, подвергавшихся воздействию экзогенных кортикостероидов [35, 60], также как и эндогенных кортикостероидов вследствие болезни Кушинга [2, 28, 48]. Они также являются типичными при депрессии [45, 60, 61], посттравматическом синдроме [7], стрессе [22] и альцгеймеровской деменции. При депрессии степень когнитивных расстройств положительно коррелируется со средним уровнем выделения кортикостероидов с мочой [38], а у пациентов с раздвоением личности – с длительностью маниакальных и депрессивных эпизодов в течение жизни [19]. Эти данные предполагают потенциальное значение кортикостероидов в развитии зависящих от гиппокампа нарушений декларативной памяти. На уровне возможностей МРТ изменения гиппокампа диагностируются при шизофрении [52].

Изменения активности ГГН, гиперкортизолия и нарушения памяти составляют общий комплекс симптомов, присутствующий при различных нейропсихических расстройствах. Они указывают на этиопатогенетическую роль гиппокампа.

Существуют морфологические доказательства изменений гиппокампа при повышенном уровне кортикостероидов. В одном из исследований у трех пациентов из двенадцати с синдромом Кушинга выявлено уменьшение объема гиппокампа в сравнении с популяционной нормой. Выраженная атрофия была ассоциирована с большей степенью гиперкортизолизма. В другом исследовании в различные сроки после хирургического лечения АКТГ-зависимого синдрома Кушинга и снижения уровня кортикостероидов выявлено значительное увеличение объема гиппокампа. При длительных депрессивных расстройствах выявлено уменьшение объема гиппокампа (15% и 11% для левого и правого соответственно) в сравнении с контрольными показателями [48].

В ряде исследований [13] не выявлено изменений объема гиппокампа при депрессии. Однако в них использована более старая и менее чувствительная МРТ технология. Противоречия в результатах могут быть объяснены методологическими

особенностями «позитивных» исследований, в которых уменьшение гиппокампального объема было вызвано как потерей воды, так и неспецифическими глиальными изменениями.

Интересны наблюдения при посттравматическом депрессивном синдроме. У 26 ветеранов войны во Вьетнаме выявлено значимое 8% уменьшение объема правого гиппокампа и незначимое 8% уменьшение объема левого наряду с дефицитом кратковременной памяти в сопоставлении со здоровыми лицами [5]. Сравнение 7 ветеранов с посттравматической депрессией, 7 ветеранов без депрессии и 8 гражданских лиц выявило значительную атрофию гиппокампа у ветеранов с депрессией (26% и 22% в левом и правом гиппокампе соответственно). Две остальные группы не имели существенных отличий [18].

В исследованиях посттравматической депрессии вследствие перенесенного в детстве физического насилия также подтверждено развитие атрофии гиппокампа [6, 50, 51].

Уменьшающийся объем гиппокампа является как одним из ранних признаков альцгеймеровской деменции, так и фактором риска данного типа деменции [10].

Имеется значительное сходство в симптоматике болезни Кушинга, аффективных расстройств и альцгеймеровской деменции. Одним из общих признаков является гиперсекреция кортикостероидов и атрофия гиппокампа.

Кортикостероидная гипотеза психических расстройств ставит целый ряд новых вопросов.

Какова длительность воздействия кортикостероидов, необходимая для развития морфологических изменений? В имеющихся исследованиях показано, что необходимо интенсивное стрессовое воздействие в течение трех недель, двух недель недостаточно [25]. У обезьян явные нейрпатологические изменения в полях СА2 и СА3 были выявлены через год после имплантации пилюль с кортизолом [42]. Однако целью данного исследования не было определение временных показателей нейродегенерации и фактически она могла развиваться раньше.

У людей когнитивные расстройства выявляются после одиночной дозы 1 мг дексаметазона или 10 мг кортизола [22, 60]. Этот эффект развивается не из-за нейродегенерации, а представляется следствием агонистического действия кортикостероидов и их метаболитов на ГАМК рецепторы [37].

Следующим вопросом является обратимость структурных изменений. Снижение объема гиппокампа выявляется у пациентов с аффективными расстройствами вплоть до года после последнего депрессивного эпизода и даже у субъектов с восстановленным или нормальным уровнем кортизо-

ла. Эти находки предполагают по меньшей мере частичную необратимость кортикостероид-индуцированной нейродегенерации. Ретроспективные исследования показали, что ДСТ-асупрессоры имели большую длительность психических расстройств и большую кумулятивную длительность аффективных эпизодов в прошлом [23]. Однако сложно решить, более длительное заболевание приводит к асупрессии или наоборот. Широкий сравнительный анализ показывает, что чувствительность ДСТ среди более старших пациентов (старше 60 лет) с депрессивными расстройствами в 1,5-1,9 раза выше, чем в общей группе взрослых пациентов, указывая на возрастающую частоту асупрессоров у стареющих пациентов [1]. Это может быть связано как с ассоциацией асупрессии с возрастом, так и с большей длительностью заболевания.

Изменения объема гиппокампа у людей вследствие стойкой кортизолемии представляются по меньшей мере частично обратимыми по мере снижения уровня кортикостероидов. В результате лечения пациентов с синдромом Кушинга объем гиппокампа увеличивается на 10% (средний от 2620 мм³ до 2700 мм³). Увеличение гиппокампального объема значимо ассоциировано с магнитудой снижения выделения кортизола с мочой [49]. Следующим аргументом в пользу возможной обратимости нейродегенеративных изменений является факт, что нейрогенез в определенной степени происходит и у взрослых [16]. Таким образом, потери нейронов не являются окончательно необратимыми. Остается вопрос о возможности восстановления гиппокампа до его исходного состояния.

Депрессия ассоциирована с рядом потенциально нейротоксических факторов (повышенный уровень кортиколиберина в ликворе, повышенное количество АКТГ-секретирующих нейронов в лимбической области, повышенное количество вазопрессин-секретирующих нейронов в паравентрикулярном ядре) [21]. Нет исследований, свидетельствующих, что атрофия гиппокампа при депрессии связана исключительно с гиперкортизолемией. Около половины депрессивных пациентов ДСТ-асупрессоры. Если кортикостероиды являются повреждающим агентом, то пропорция депрессивных пациентов с уменьшенным объемом гиппокампа должна быть около 50%. Но это не так. Большая пропорция пациентов с атрофией гиппокампа может быть предположительно объяснена возможностью того, что ДСТ-асупрессия и/или повышенные уровни кортизола иногда происходят в анамнезе у пациентов, у которых атрофия гиппокампа не ассоциирована с ДСТ-асупрессией в текущий период. Более того, одиночный результат ДСТ не отражает долговремен-

ный кортикоидный статус [43]. Противоречивы также находки сниженного объема гиппокампа при посттравматических стрессовых расстройствах, который не всегда ассоциирован с гиперкортизолиемией.

Тем не менее растет число доказательств нейродегенеративного действия кортикостероидов, включающих анатомические и нейрофизиологические факты при синдроме Кушинга, частое развитие дефицита памяти у пациентов при лечении кортикостероидами и уменьшение этих изменений после нормализации уровня кортизола.

Причинность названных выше изменений остается критической проблемой. Например, у ветеранов Вьетнама уменьшенный объем гиппокампа может приводить к недостаточности когнитивной стратегии, предрасполагая их к воинственности, нежели к спокойной офисной работе. Маленький гиппокамп может также вести к депрессогенной когнитивной стратегии (сниженная обучаемость, снижение способности к выбору корректной подражательной стратегии). Однако сложно охарактеризовать путь, посредством которого сниженный объем гиппокампа причастен к развитию периферического синдрома Кушинга (центральный тип может быть объяснен недостаточностью медируемой гиппокампом отрицательной обратной связи). Более того, у депрессивных пациентов гиппокампальная атрофия отражает продолжительность страдания, а не степень выраженности депрессии. Также развитие клинических симптомов и/или нейроэндокринного дисбаланса видится предшествующим снижению гиппокампального объема [4, 43]. Наконец, в одном из ретроспективных исследований МРТ была выполнена практически сразу после психической травмы (в большинстве случаев серьезный несчастный случай) и в различные сроки после нее. Среди случаев с посттравматическим синдромом гиппокампальная атрофия не была обнаружена вплоть до 6 месяцев после травмы. Это свидетельствует против гипотезы о предшествовании гиппокампальных повреждений [3].

В большинстве исследований на животных выявлена только атрофия дендритных ветвлений. Это может быть первым этапом в развитии некроза и потери нейронов. Однако гибель нейронов была выявлена в малом числе наблюдений. Интерпретация данных, полученных у людей, значительно сложнее.

МРТ свидетельствует, что гиппокампальная атрофия вызвана уменьшением дендритных разветвлений или потерей воды, а не нейрональными потерями. Потеря воды не объясняет изменения, которые предпочтительно развиваются в гиппокампе и обычно не вовлекают весь мозг. С другой стороны, противоотечные эффекты кортикосте-

роидов диффузные и поэтому должны выявляться во всем мозге. По мнению ряда авторов [19] посмертные и *in vivo* измерения N-ацетил аспартата (NAA, маркер нейрональной плотности) с использованием МР-спектроскопии должны помочь с ответом на данный вопрос. Имеется единичная неопубликованная работа, цитируемая в обзоре Brown et al. [8], сообщающая о редукции NAA сигнала в гиппокампе у пациентов с синдромом Кушинга. Нормализация уровня кортизола приводила к возрастанию концентрации NAA. Следующим является вопрос о механизме возрастания чувствительности ГГН оси к стрессу. Исследования на животных показывают, что раннее стрессовое воздействие меняет чувствительность ГГН оси путем изменения экспрессии ряда ответственных генов, в частности рецепторов кортиколиберина, глюкокортикоидных рецепторов и центральных бензодиазепиновых рецепторов (БДР).

Материнская помощь является первостепенной для долговременного приспособления реактивности ГГН у потомства грызунов и приматов.

Отъем детенышей, например, кратковременная (15-минутная) изоляция от их матерей, повторяемая ежедневно в течение двух-трех недель, увеличивает материнскую помощь, оцениваемую по частоте облизывания и двигательных проявлений ухаживающего поведения. Изолированные детеныши имеют возросшие уровни mPFC GR11 в гиппокампе, сниженные уровни mPFC кортиколиберина в паравентрикулярном ядре и возросший уровень БДР в миндалевидном теле в сравнении с неизоллированными детенышами. Изолированные детеныши были менее пугливые, имели лучшую пространственную память и большую нейрональную плотность в CA1 и CA3 областях гиппокампа. Вариации в материнской помощи, вызванные средовыми изменениями, меняли экспрессию генов важных для нейроэндокринных и поведенческих реакций на стресс. Эти изменения сохранялись на протяжении жизни [31].

Сходные механизмы представляются активными и у людей. Ранний стрессовый опыт имеет долговременные эффекты на психическое развитие. Психические травмы в детстве ассоциированы с большей частотой депрессий во взрослом возрасте. Пациенты с расстройствами настроения отличаются высокой частотой психических травм в детстве [59]. Развод родителей или их потеря, смерть братьев или сестер, физическое насилие в детстве часто присутствуют в истории жизни пациентов с агорафобией или паническими расстройствами и у взрослых с суицидальным поведением [12]. Эти состояния представляются связанными с персистирующей дисрегуляцией ГГН [11]. Существуют другие доказательства ключевой роли дисрегуляции ГГН при длительной уяз-

вимости при стрессе. Как депрессивные, так и недепрессивные женщины, перенесшие в анамнезе насилие, имели большие уровни АКТГ в течение психосоциального стресса, чем не подвергавшиеся насилию. У депрессивных женщин продемонстрирован в 6 раз больший уровень АКТГ в ответ на стресс, чем у сопоставимого по возрасту контроля [20].

Существует много терапевтических подходов, нацеленных на активность ГН. Препараты могут действовать на многих уровнях – кортиколиберин или гормональные рецепторы, синтез и высвобождение кортикостероидов, другие системы, участвующие в изменениях под действием надпочечниковых стероидов.

Обнаружено два типа рецепторов кортикотропин-рилизинг гормона – КРГ1 и КРГ2. КРГ1 рецепторы вероятнее медируют аксиогенные свойства кортиколиберина [46]. Антагонист КРГ рецепторов R121919 представляется безопасным и хорошо переносимым пациентами. Значительная дозозависимая редукция депрессии и тревожности была выявлена при лечении данным средством в одном из открытых исследований [63]. Перерыв в лечении приводил к ухудшению аффективной симптоматики. Однако необходимы дальнейшие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования для подтверждения терапевтического потенциала данного вещества. Интересно, что блокада рецепторов не нарушала активности секреции АКТГ и кортизола как на базовом уровне, так и при экзогенной КРГ стимуляции. Используемые дозы как не приводили к полной супрессии КРГ1 рецепторов, так и компенсировались КРГ2 рецепторами. Важным вопросом являются последствия быстрого выведения R121919. Блокада рецепторов обычно приводит к стимуляции их образования и накоплению лигандов. После быстрого прекращения лечения увеличенная экспрессия рецепторов в сочетании с аккумуляцией кортиколиберина может иметь опасные последствия.

Имеются определенные доказательства антидепрессивного действия противостероидных препаратов. 6 из 8 пациентов с резистентной депрессией ответили на 2-месячное лечение антиглюкокортикоидными препаратами (аминоглутетимид, кетоконазол, метирапон) без сопровождающей терапии антидепрессантами [33, 34].

Имеются двойные слепые плацебо контролируемые исследования, показавшие терапевтическую эффективность кетоконазола при депрессии [27, 59].

Эффективность антиглюкокортикоидной терапии при депрессии не может быть объяснена просто снижением уровня кортизола, потому что это должно индуцировать высвобождение корти-

колиберина, приводя к ухудшению. Антиглюкокортикоидные препараты также ингибируют ферменты синтеза кортизола. Это ингибирование ведет к накоплению метаболитов (С11-негидроксилированные стероиды, алопрегнанолон), которые являются психоактивными и могут супрессировать высвобождение АКТГ [21]. Кортикостероиды также влияют на различные нейротрансмиттеры. Они потенцируют высвобождение и ингибируют обратный захват глутамата, увеличивают экспрессию NMDA рецепторов [30], увеличивают уязвимость нейронов для метаболических повреждений и гипоксии [39, 40], снижают экспрессию нейротрофических факторов BDNF [29, 47]. Медирированная глутаматом и потенцированная серотонином активация NMDA рецепторов без должного ГАМК-ингибирования приводит к транспорту кальция в клетки. Высокая внутриклеточная концентрация кальция приводит к деполимеризации цитоскелета и гибели нейронов.

Антагонисты NMDA рецепторов (CGP 4348), антагонисты возбуждающих аминокислот (фенитоин) [26, 57], агонисты ГАМК [24], усилители обратного транспорта серотонина (тианептин) [58], энергетические вещества (глюкоза, манноза) [41] или антидепрессанты, которые активируют путь синтеза CREB и экспрессию нейротрофических факторов [36], проявляют нейропротективный эффект в исследованиях на животных.

Относительно возможности регулирования активности ГН нефармакологическими путями существуют следующие данные. После 12 сеансов когнитивно-поведенческой терапии, длившихся 30-60 минут, 19 из 29 леченных пациентов показали 50% редукцию симптоматики. Не ответившие на лечение имели до лечения значительно больший уровень выделения кортизола с мочой и чаще были ДСТ-асупрессорами [53]. Однако из-за отсутствия контрольной группы и определения уровня кортизола после лечения нельзя сделать категоричного заключения о терапевтическом потенциале психотерапии в коррекции гиперактивности ГН. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что лучшее понимание нейродегенерации, вызванной кортикостероидами, может сформировать новый взгляд на патогенез ментальных расстройств и стимулировать разработку новых диагностических и терапевтических подходов. Оценка эндокринного статуса и контроль активности ГН могут стать важной частью диагностической программы и инструментом для выбора наиболее подходящей лечебной стратегии для соответствующих пациентов. Новые фармакотерапевтические способы, действующие на

специфические гормональные рецепторы, или взаимодействующие с ГАМК-эргическими, глутаматергическими или серотонинергическими системами для предотвращения нейротоксических эффектов кортикостероидов могут возникнуть из этой области исследований. Кортикостероиды широко используются при различных соматических заболеваниях. Однако их когнитивные и нейродегенеративные эффекты недооцениваются. Более детальные исследования нейротоксичности кортикостероидов должны привести к поиску протективных агентов, предотвращающих нейродегенерацию как побочный эффект кортикостероидной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arana G.W., Baldessarini R.J., Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review // *Arch Gen Psychiatry*. – 1985. – Vol. 42, N 12. – P. 1193-1204.
2. Bender B.G., Lerner J.A., Poland J.E. Association between corticosteroids and psychologic change in hospitalized asthmatic children // *Ann Allergy*. – 1991. – Vol. 66, N 5. – P. 414-419.
3. Bonne O., Brandes D., Gilboa A., Gomori J.M., Shenton M.E., Pitman R.K., Shalev A.Y. Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158, N 8. – P. 1248-1251. – doi: 10.1176/appi.ajp.158.8.1248.
4. Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S. Hippocampal volume reduction in major depression // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, N 1. – P. 115-118. – doi: 10.1176/ajp.157.1.115.
5. Bremner J.D., Randall P., Scott T.M., Bronen R.A., Seibyl J.P., Southwick S.M., Delaney R.C., McCarthy G., Charney D.S., Innis R.B. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, N 7. – P. 973-981. – doi: 10.1176/ajp.152.7.973.
6. Bremner J.D., Randall P., Vermetten E., Staib L., Bronen R.A., Mazure C., Capelli S., McCarthy G., Innis R.B., Charney D.S. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse – a preliminary report // *Biol Psychiatry*. – 1997. – Vol. 41, N 1. – P. 23-32.
7. Bremner J.D., Scott T.M., Delaney R.C., Southwick S.M., Mason J.W., Johnson D.R., Innis R.B., McCarthy G., Charney D.S. Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150, N 7. – P. 1015-1019. – doi: 10.1176/ajp.150.7.1015.
8. Brown E.S., Rush A.J., McEwen B.S. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders // *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 21, N 4. – P. 474-84. – doi: 10.1016/S0893-133X(99)00054-8.
9. Checkley S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress // *Br Med Bull*. – 1996. – Vol. 52, N 3. – P. 597-617.
10. Convit A., De Leon M.J., Tarshish C., De Santi S., Tsui W., Rusinek H., George A. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease – *Neurobiol Aging*. – 1997. – Vol. 18, N 2. – P. 131-138.
11. De Bellis M.D., Chrousos G.P., Dorn L.D., Burke L., Halmers K., Kling M.A., Trickett P.K., Putnam F.W. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1994. – Vol. 78, N 2. – P. 249-255. – doi: 10.1210/jcem.78.2.8106608.
12. De Wilde E.J., Kienhorst I.C., Diekstra R.F., Wolters W.H. The relationship between adolescent suicidal behavior and life events in childhood and adolescence // *Am J Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149, N 1. – P. 45-51. – doi: 10.1176/ajp.149.1.45.
13. Dupont R.M., Jernigan T.L., Heindel W., Butters N., Shafer K., Wilson T., Hesselink J., Gillin J.C. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. // *Arch Gen Psychiatry*. – 1995. – Vol. 52, N 9. – P. 747-755.
14. Feldman S., Weidenfeld J. Neural mechanisms involved in the corticosteroid feedback effects on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis // *Prog Neurobiol*. – 1995. – Vol. 45, N 2. – P. 129-141.
15. Giap B.T., Jong C.N., Ricker J.H., Cullen N.K., Zafonte R.D. The hippocampus: anatomy, pathophysiology, and regenerative capacity // *J Head Trauma Rehabil*. – 2000. – Vol. 15, N 3. – P. 875-894.
16. Gould E., Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, N 11. – P. 1472-1479.
17. Greenwald B.S., Mathé A.A., Mohs R.C., Levy M.I., Johns C.A., Davis K.L. Cortisol and Alzheimer's disease, II: Dexamethasone suppression, dementia severity, and affective symptoms // *Am J Psychiatry*. – 1986. – Vol. 143, N 4. – P. 442-446. – doi: 10.1176/ajp.143.4.442.
18. Gurvits T.V., Shenton M.E., Hokama H., Ohta H., Lasako N.B., Gilbertson M.W., Orr S.P., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Pitman R.K. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder // *Biol Psychiatry*. – 1996. – Vol. 40, N 11. – P. 1091-1099. – doi: 10.1016/S0006-3223(96)00229-6.
19. Höschl C., Hajek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids – a neuropsychiatric research challenge // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2001. – Vol. 251, Suppl 1, 2. – P. 81-88.
20. Heim C., Newport D.J., Heit S., Graham Y.P., Wilcox M., Bonsall R., Miller A.H., Nemeroff C.B. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood // *JAMA*. – 2000. – Vol. 284, N 5. – P. 592-597.
21. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. –

- Vol. 23, N 5. – P. 477-501. – doi: 10.1016/S0893-133X(00)00159-7.
22. *Kirschbaum C., Wolf O.T., May M., Wippich W., Hellhammer D.H.* Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults // *Life Sci.* – 1996. – Vol. 58, N 17. – P. 1475-1483.
 23. *Lenox R.H., Peyser J.M., Rothschild B., Shipley J., Weaver L.* Failure to normalize the dexamethasone suppression test: association with length of illness // *Biol Psychiatry.* – 1985. – Vol. 20, N 3. – P. 333-337.
 24. *Magariños A.M., Deslandes A., McEwen B.S.* Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress // *Eur J Pharmacol.* – 1999. – Vol. 371, N 2-3. – P. 113-122.
 25. *Magariños A.M., McEwen B.S.* Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors // *Neuroscience.* – 1995. – Vol. 69, N 1. – P. 83-88.
 26. *Magariños A.M., McEwen B.S.* Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors // *Neuroscience.* – 1995. – Vol. 69, N 1. – P. 89-98.
 27. *Malison R.T., Anand A., Pelton G.H., Kirwin P., Carpenter L., McDougle C.J., Heninger G.R., Price L.H.* Limited efficacy of ketoconazole in treatment-refractory major depression // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19, N 5. – P. 466-470.
 28. *Mauri M., Sinforiani E., Bono G., Vignati F., Berselli M.E., Attanasio R., Nappi G.* Memory impairment in Cushing's disease // *Acta Neurol Scand.* – 1993. – Vol. 87, N 1. – P. 52-55.
 29. *McEwen B.S., Conrad C.D., Kuroda Y., Frankfurt M., Magarinos A.M., McKittrick C.* Prevention of stress-induced morphological and cognitive consequences // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 1997. – Suppl. 3. – P. 323-328.
 30. *McEwen B.S., Magarinos A.M.* Stress effects on morphology and function of the hippocampus – *Ann N Y Acad Sci.* – 1997. – Vol. 821. – P. 271-284.
 31. *Meaney M.J., Aitken D.H., Bhatnagar S., Sapolsky R.M.* Postnatal handling attenuates certain neuroendocrine, anatomical, and cognitive dysfunctions associated with aging in female rats // *Neurobiol Aging.* – 1991. – Vol. 12, N 1. – P. 31-38.
 32. *Mizoguchi K., Kunishita T., Chui D.H., Tabira T.* Stress induces neuronal death in the hippocampus of castrated rats // *Neurosci Lett.* – 1992. – Vol. 138, N 1. – P. 157-160.
 33. *Murphy B.E.* Antiglucocorticoid therapies in major depression: a review // *Psychoneuroendocrinology.* – 1997. – N. 22, Suppl. 1. – P. 125-132.
 34. *Murphy B.E., Dhar V., Ghadirian A.M., Chouinard G., Keller R.* Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy // *J Clin Psychopharmacol.* – 1991. – Vol. 11, N 2. – P. 121-126.
 35. *Newcomer J.W., Craft S., Hershey T., Askins K., Bardgett M.E.* Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans // *J Neurosci.* – 1994. – Vol. 14, N 4. – P. 2047-2053.
 36. *Nibuya M., Nestler E.J., Duman R.S.* Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus // *J Neurosci.* – 1996. – Vol. 16, N 7. – P. 2365-2372.
 37. *Puia G., Santi M.R., Vicini S., Pritchett D.B., Purdy R.H., Paul S.M., Seeburg P.H., Costa E.* Neurosteroids act on recombinant human GABAA receptors // *Neuron.* – 1990. – Vol. 4, N 5. – P. 759-765.
 38. *Rubinow D.R., Post R.M., Savard R., Gold P.W.* Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1984. – Vol. 41, N 3. – P. 279-283.
 39. *Sapolsky R.M.* A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults // *J Neurosci.* – 1985. – Vol. 5, N 5. – P. 1228-1232.
 40. *Sapolsky R.M., Pulsinelli W.A.* Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications // *Science.* – 1985. – Vol. 229, N 4720. – P. 1397-1400.
 41. *Sapolsky R.M.* Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels // *J Neurosci.* – 1986. – Vol. 6, N 8. – P. 2240-2244.
 42. *Sapolsky R.M., Uno H., Rebert C.S., Finch C.E.* Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates // *J Neurosci.* – 1990. – Vol. 10, N 9. – P. 2897-2902.
 43. *Sapolsky R.M.* Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders // *Arch Gen Psychiatry.* – 2000. – Vol. 57, N 10. – P. 925-935.
 44. *Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintun M.A., Gado M.H.* Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression // *J Neurosci.* – 1999. – Vol. 19, N 12. – P. 5034-5043.
 45. *Sheline Y.I., Wang P.W., Gado M.H., Csernansky J.G., Vannier M.W.* Hippocampal atrophy in recurrent major depression // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1996. – Vol. 93, N 9. – P. 3908-3913.
 46. *Smagin G.N., Dunn A.J.* The role of CRF receptor subtypes in stress-induced behavioural responses // *Eur J Pharmacol.* – 2000. – Vol. 405, N 1-3. – P. 199-206.
 47. *Smith M.A., Makino S., Kvetnansky R., Post R.M.* Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus // *J Neurosci.* – 1995. – Vol. 15, N 3, Pt 1. – P. 1768-1777.
 48. *Starkman M.N., Gebarski S.S., Berent S., Scheuingart D.E.* Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome // *Biol Psychiatry.* – 1992. – Vol. 32, N 9. – P. 756-765.
 49. *Starkman M.N., Giordani B., Gebarski S.S., Berent S., Schork M.A., Scheuingart D.E.* Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease // *Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46, N 12. – P. 1595-1602.
 50. *Stein M.B., Koverola C., Hanna C., Torchia M.G., McClarty B.* Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse // *Psychol Med.* – 1997. – Vol. 27, N 4. – P. 951-959.

51. Stein M.B., Yehuda R., Koverola C., Hanna C. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse // *Biol Psychiatry*. – 1997. – Vol. 42, N 8. – P. 680-686.
52. Swayze V.W. 2nd, Andreasen N.C., Alliger R.J., Yuh W.T., Ehrhardt J.C. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study // *Biol Psychiatry*. – 1992. – Vol. 31, N 3. – P. 221-240.
53. Thase M.E., Dubé S., Bowler K., Howland R.H., Myers J.E., Friedman E., Jarrett D.B. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients // *Am J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, N 7. – P. 886-891. – doi: 10.1176/ajp.153.7.886.
54. The hippocampus book / Andersen P., Morris R., Amaral D., Bliss T., O'Keefe J. eds. – Oxford : Oxford Neuroscience Series, 2007. – Chapt. 15. – P. 748-765.
55. Van Gorp W.G., Altshuler L., Theberge D.C., Wilkins J., Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study // *Arch Gen Psychiatry*. – 1998. – Vol. 55, N 1. – P. 41-46.
56. Watanabe Y., Gould E., McEwen B.S. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons // *Brain Res*. – 1992. – Vol. 588, N 2. – P. 341-345.
57. Watanabe Y., Gould E., Cameron H.A., Daniels D.C., McEwen B.S. Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons // *Hippocampus*. – 1992. – Vol. 2, N 4. – P. 431-435. – doi: 10.1002/hipo.450020410.
58. Watanabe Y., Gould E., Daniels D.C., Cameron H., McEwen B.S. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus // *Eur J Pharmacol*. – 1992. – Vol. 222, N 1. – P. 157-162.
59. Weiss E.L., Longhurst J.G., Mazure C.M. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156, N 6. – P. 816-828. – doi: 10.1176/ajp.156.6.816.
60. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Chan T., Manfredi F., Raum W., Johnson R., Canick J. Antigluco-corticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45, N 8. – P. 1070-1074.
61. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Weingartner H., Thompson K., Breier A., Doran A., Rubinow D., Pickar D. Cognitive effects of corticosteroids // *Am J Psychiatry*. – 1990. – Vol. 147, N 10. – P. 1297-1303. – doi: 10.1176/ajp.147.10.1297.
62. Yehuda R., Kahana B., Binder-Brynes K., Southwick S.M., Mason J.W., Giller E.L. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, N 7. – P. 982-986. – doi: 10.1176/ajp.152.7.982.
63. Zobel A.W., Nickel T., Künzel H.E., Ackl N., Sonntag A., Ising M., Holsboer F. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated // *J Psychiatr Res*. – 2000. – Vol. 34, N 3. – P. 171-181.