



В. С. Підкоритов

О. І. Серікова

О. В. Скринник



С. О. Український

Ю. С. Бучок

С. С. Кирилюк

УДК: 616.895.4-008.46-092-08

НЕЙРОПЛАСТИЧНІСТЬ І КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З БІПОЛЯРНОЮ ДЕПРЕСІЄЮ

В. С. Підкоритов¹, О. І. Серікова¹, О. В. Скринник¹,
С. О. Український¹, Ю. С. Бучок², С. С. Кирилюк³

¹ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України», м. Харків, Україна

²Ужгородський національний університет
МОН України, Ужгород, Україна

³Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Анотація.

Патогенез афективних розладів має складний багаторівневий характер. Дослідженнями останніх років доведено, що в депресивній фазі біполярного афективного розладу (БАР) мають місце порушення нейрональної пластичності та макроморфологічні зміни в ділянках головного мозку, які відповідають за когнітивні функції. Тобто існує тісний зв'язок між морфо-функціональними змінами в зазначених зонах і виникненням у хворих на БАР когнітивних розладів, таких як порушення пам'яті, уваги та інше. Таким чином, покращуючи нейропластичність, ми можемо опосередковано впливати на депресивну симптоматику. Перспективним у цьому плані є поєднане застосування антидепресантів й препаратів, здатних безпосередньо покращувати метаболічні процеси у мозку. Під час дослідження вивчався такий підхід до лікування хворих на депресивний епізод БАР. Доведено, що застосування фармпрепаратів, що впливають на нейропластичність мозку, значно підвищує ефективність лікування та розширює арсенал терапевтичних можливостей лікаря.

Ключові слова: біполярний афективний розлад, депресивний епізод, нейропластичність, когнітивні функції, лікування.

Вступ

За даними ВООЗ, на початку XXI сторіччя питома вага депресивних та тривожних розладів становить приблизно 40,00% у загальній структурі психічної патології, зареєстрованої у світі. При цьому менше ніж за 100 років кількість депресивних хворих, що лікувалися стаціонарно, збільшилася з 8,00% у 1914 році до 34,00% у 2010 році. У той же час, серед пацієнтів, що отримують будь-яку медичну допомогу амбулаторно, депресії можна виявити у 40,00–50,00% випадків (WHO, 2001) [1].

В Україні за останнє десятиріччя також має місце значне збільшення захворюваності населення на депресивні розлади. Так, тільки за даними офіційної статистики, за період з 1973 по 2010 рік кількість зареєстрованих випадків депресивних розладів у перерахунку на загальну кількість населення зростає з 2,27% до 3,80%. Збільшення показників розповсюдженості депресій серед населен-

ня України пояснюється не тільки абсолютним підвищенням захворюваності на неї, але і недостатньою ефективністю лікування таких хворих [2].

Патогенез депресивних розладів має складний багаторівневий характер. В ньому беруть участь практично всі структури головного мозку: кора, лімбіко-ретікулярний комплекс, центральні відділи вегетативної нервової системи, гіпоталамо-гіпофізарна система, яка регулює роботу периферійних ендокринних залоз. Розвиток клінічних проявів депресії триває під впливом різних патогенетичних факторів та супроводжується виникненням в організмі, насамперед в головному мозку, різних патологічних змін [3].

До останнього часу в основу пояснень щодо патогенезу афективних розладів була покладена так звана «моноамінова гіпотеза», яку сформулював Дж. Аксельрод ще в 70-ті роки минулого століття. Згідно з нею в

головному мозку хворих на депресивні або маніакальні розлади спостерігаються функціональні порушення діяльності деяких нейроендокринних систем, зокрема серотонінової та норадреналінової. Вони у більшості випадків мають тимчасовий характер і зникають по мірі одужання хворого. Відповідно до цієї гіпотези призначення антидепресантів є патогенетичним лікуванням і повинно призвести до швидкого одужання. Однак, відомо, що не менше 30–40,00% депресивних хворих є резистентними до фармакотерапії антидепресантами. У значній частини таких пацієнтів захворювання має довготривалий характер і супроводжується суттєвою соціальною дезадаптацією, що призводить у низці випадків до суїцидальної поведінки та інвалідизації.

Слід відзначити, що клінічна картина депресивних розладів не вичерпується проявами погіршення настрою, а зазвичай включає у себе й інші порушення: діссомнію, зниження апетиту і схуднення, аменорею, больові відчуття, різного роду соматичні дисфункції. Крім того, у більшості хворих на депресію присутні такі прояви, як погіршення пам'яті, уваги, працездатності, мислення тощо. Тобто мають місце порушення когнітивних функцій.

Моноамінова гіпотеза патогенезу афективних розладів не в змозі повною мірою пояснити подібні патологічні явища. Тим більше, що останні досягнення в області нейронаук показали: при афективних розладах, які раніше традиційно вважалися «функціональними», мають місце не тільки нейроендокринні порушення, а й виражені зміни самої нервової тканини мозку, причому, не тільки ультраструктурні, а й макроморфологічні. Тобто спостерігається порушення нейрональної пластичності.

Термін «нейропластичність» був запропонований польським нейрофізіологом Єжи Конорськи (J. Konorski, 1948). Концепція нейропластичності зайняла місце попередньої догми про незмінну кількість нейронів у мозку дорослої людини, які не можуть бути компенсовані після загибелі [4]. Сучасне поняття нейропластичності означає «здатність нервової тканини до адаптивних змін, які стосуються її структури й функції» [5]. Вважається, що саме нейропластичність лежить в основі ключових аспектів розвитку людини та її навчання, особливостей пам'яті й можливостей психічного відновлення після пошкодження мозку.

До нейропластичних процесів, передусім, відносять так звану синаптичну пластичність, зростання й ремоделювання нервових клітин, а також нейрогенез [6].

Найбільш вивченими на сьогодні є механізми саме синаптичної пластичності, що включають:

- зміну кількості та функціональної активності синапсів;
- зміну протяжності та конфігурації їх активних зон;
- збільшення кількості відростків в нейронах;
- формування нових синапсів шляхом утворення й розгалуження нейронних відростків;
- довгострокове потенціювання (long-term potentiation, LTP) – тривале посилення передачі сигналу між двома нейронами після синхронної стимуляції та довгострокове інгібування (long-term depression, LTD) для регуляції ефективності синаптичної передачі;
- зміну порогу збудливості потенціал-залежних каналів пре- і постсинаптичної мембрани.

Іншим добре вивченим феноменом нейропластичності є нейрогенез – утворення нових нейронів з нейрональних стоволових клітин у дорослому мозку, переважно в структурах гіпокампальної формації та неокортексі [7].

Поряд з цим важлива роль в механізмах нейропластичності належить чинникам росту, зокрема мозковому нейротрофічному чиннику (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), який підтримує рівень довгострокового потенціювання (LTP) в нейронах гіпокампу. Він бере участь у процесах розгалуження аксонів і росту дендритів глутаматергічних нейронів, сприяє збільшенню щільності глутаматергічних синапсів у неокортикальних та гіпокампальних структурах [8; 9]. Крім того, BDNF контролює розвиток й виживання холінергічних та ГАМК-ергічних нейронів переднього мозку, які відіграють важливу роль у процесах навчання і пам'яті. BDNF також експресує серотонінові 5-HT_{1A}-рецептори, стимуляція яких порушує емоційну пам'ять людини [10].

У хворих на депресію та біполярний розлад виявлено значне зменшення рівня BDNF, що було безпосередньо зафіксовано в префронтальній корі та гіпокампі головного мозку осіб, які вчинили суїцид [11]. Саме зі зниженням BDNF разом із порушенням ме-

таболізму фосфоліпідів, Р-субстанції та інших нейрокінінів пов'язують розвиток структурних змін у головному мозку в пацієнтів з депресивними розладами [12–14].

Доведено, що під впливом стресу відбувається зниження експресії BDNF в гіпокампі [15]. При цьому порушується процес нейрогенеза, що обумовлює зменшення його розмірів й щільності розташування клітин у зубчастій звивині [16].

У дослідженні Ф. Фухс і колег (2002) були виявлені й інші морфологічні зміни у головному мозку пацієнтів з депресією – зниження об'єму лобової кори, яке більшою мірою стосувалося орбітофронтальної і префронтальної зон та супроводжувалося зменшенням щільності й розміру нейронів, а також гліальних клітин [17].

Певні зміни у них відбуваються і з боку амігдали. У хворих під час перших депресивних епізодів спочатку спостерігається гіпертрофія мигдалеподібного тіла, яка є транзиторною. Надалі, на стадії активнішого перебігу захворювання, вона змінюється гіпотрофією [18].

Серед інших морфологічних змін головного мозку у хворих на депресії були виявлені різноманітні розростання білої речовини (лейкоареоз) [19; 20]. Зокрема, це спостерігалось в таких зонах мозку, як лобно-потилична, верхній подовжений і нижній подовжений пучки та зовнішня капсула. Топографічно ці зони знаходяться під структурами мозку, які пов'язані з когнітивним та емоційним функціонуванням. Було відзначено, що існує певний взаємозв'язок між збільшенням у деяких структурах мозку білої речовини і порушенням у людини виконавчих функцій, пам'яті та швидкості протікання психічних процесів [21].

Отже, дослідженнями останніх років доведено, що при депресіях мають місце різноманітні порушення нейрональної пластичності та макроморфологічні зміни в ділянках головного мозку, які відповідають за складні когнітивні й виконавчі функції. Це дозволяє припустити наявність тісного зв'язку між морфо-функціональними порушеннями в зазначених зонах і виникненням когнітивних розладів.

Слід зауважити, що, незважаючи на численні дослідження особливостей когнітивних розладів у хворих на депресії, до сьогодні не існує єдиного погляду на нейропсихологічний профіль, який характеризує таких осіб. Запропоновані три ос-

новні гіпотези щодо когнітивних порушень при афективних розладах. Перша з них, так звана «дифузна», передбачає, що пацієнти з депресією страждають від глобального або дифузного когнітивного зниження. Другою є гіпотеза так званого «специфічного» когнітивного зниження. Вона припускає, що депресивний розлад пов'язаний із вираженим зниженням функціонування окремих когнітивних параметрів, переважно оперативної пам'яті. Згідно з третьою гіпотезою пацієнти з депресією відчувають когнітивний дефіцит під час виконання нових завдань, які вимагають додаткових когнітивних зусиль, тоді як під час виконання автоматичних завдань когнітивного зниження у них не виявляється. Автоматичне когнітивне функціонування потребує лише звичної реакції людини у відповідь на стимул, тоді як завдання, які вимагають когнітивної напруги, включають додатково ще і функції уваги й когнітивні здібності в цілому [22].

У дослідженні А. Мартинес-Аран і колег (2009) показано, що в гострий період БАР (під час депресивної або гіпоманіакальної фази захворювання) на перший план клініко-психологічної картини виступають такі когнітивні порушення, як погіршення короткочасної і довготривалої вербальної пам'яті, а також довготривалого зорового запам'ятовування. Пацієнти в депресивній фазі захворювання виявили дефіцит зорової короткочасної пам'яті та плавності мови [23]. Також спостерігалось зниження швидкості психічних процесів (під час депресивної фази) та зниження швидкості реакції (під час маніакальної фази) [24]. У будь-якій фазі захворювання помічені порушення певного спектра психічних функцій (плавність мови, когнітивна гнучкість й адаптивне гальмування) і деякі порушення уваги (стійкості та вибірковості) [25].

Таким чином, згідно з результатами великої кількості досліджень нейропластичність відіграє суттєву роль у патогенезі афективних порушень у хворих на БАР, зокрема в тих, що знаходяться в депресивній фазі. Значний відсоток депресій, резистентних до проведеної терапії, змушує продовжити пошук більш ефективних фармакологічних методів лікування.

Вважається, що деякі антидепресанти (тіанептин, сертралін, вортіоксетин) покращують нейропластичність. Вони блокують або роблять оборотним стрес-індуко-

ване зниження експресії нейротрофічного чинника в лімбічній системі та інших структурах мозку, залучених у патофізіологію депресії. Крім того, ці препарати здатні моделювати у хворих на депресії глутаматергічну трансмісію, завдяки чому знижується рівень глутамату, що сприяє відновленню нейрогенезу, збільшенню кількості функціонуючих синапсів та призводить до збільшення об'єму гіпокампа, зростання довжини й розгалуженості дендритів [26–28]. Однак, у значній частині випадків (30–40,00 %) використання монотерапії антидепресантами не здатне повною мірою впоратися з таким завданням.

Перспективним у цьому плані є поєднане застосування антидепресантів й препаратів, які в змозі безпосередньо покращувати метаболізм у відділах мозку, що відповідають за емоційний стан та формування депресивної симптоматики [29]. Сьогодні проводяться клінічні дослідження можливості застосування при депресіях деяких стимуляторів рецепторів головного мозку (нікотинових, ГАМК-ергічних та інших). Проте жоден з таких препаратів поки що не пройшов реєстрацію як стимулятор поліпшення когнітивного функціонування у хворих на афективні розлади [30; 31].

Водночас відомо, що позитивно впливати на нейропластичність можуть деякі вже зареєстровані психостимулюючі та ноотропні фармпрепарати. Причому, на користь їх використання при ендогенних депресіях, резистентних до антидепресантів, вказується навіть в інструкціях із застосування. Передусім, це церебролізін та церегін.

Мета дослідження

Вивчення нових підходів до лікування хворих на афективні розлади, зокрема до корекції когнітивних порушень під час депресивної фази БАР, стало метою нашого дослідження. Завданням дослідження було виявлення клініко-психопатологічних особливостей, структури когнітивних порушень у хворих на біполярну депресію, а також їх динаміки при різних схемах лікування.

Дослідження було здійснене в рамках науково-дослідної роботи «Визначення клініко-патогенетичних механізмів перебігу біполярного афективного розладу, спираючись на клініко-психопатологічні, патопсихологічні, нейрофізіологічні та біохімічні чинники», що виконується у відділі клінічної, соціальної та дитячої психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України».

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на підставі вивчення когнітивних функцій у 56 пацієнтів з легким та помірним депресивним епізодом БАР (F 31.3 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду – МКХ-10), що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні клінічної, соціальної та дитячої психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України» з 2006 по 2015 роки. Серед обстежених було 26 чоловіків та 30 жінок. Середній вік становив $43,30 \pm 4,46$ (M \pm δ) років. Середній вік манифестації захворювання був $21,80 \pm 2,57$ років, а тривалість хвороби – $18,65 \pm 5,36$ років.

Слід відзначити, що до стаціонарного лікування всі хворі протягом 2–2,5 місяців безуспішно лікувалися різними фармпрепаратами (антидепресантами, транквілізаторами, антипсихотиками та іншими) в амбулаторних умовах. Усі пацієнти отримували терапію згідно з клінічним протоколом про надання медичної допомоги хворим на біполярні депресії за фахом «Психіатрія» (Наказ № 59 від 05.02.2007 МОЗ України). Загальний комплекс фармакотерапії включав нормотиміки (ламотриджин або вальпроати) і антидепресанти (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) – циталопрам, пароксетин).

Пацієнти були поділені на дві групи – по 28 хворих у кожній. Обидві групи були порівнянні за всіма соціо-демографічними показниками та характером депресивних розладів. Перша група (I група) отримувала тільки нормотимік та антидепресант. Друга група (II група), окрім цих препаратів, додатково отримувала церебропротектор церегін в добовій дозі 5 мг кожного дня або через день. Курс включав 7–10 ін'єкцій. Після завершення стаціонарного лікування хворі отримували підтримуючу терапію в амбулаторних умовах протягом 4–6 місяців.

Для розв'язання завдання був використаний клініко-психопатологічний метод дослідження, шкала депресії Гамільтона (HDRS); для оцінки стану когнітивних функцій застосовувалися Mini-Mental State Examination (MMSE), метод запам'ятовування десяти слів, Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), субтест «Запам'ятовування цифр». Статистична обробка даних відбувалась за допомогою методів визначення вірогідності відмінностей (за U-критерієм Манна–Уїтні). Для встановлення взаємозв'язків між різними явищами, що спостерігалися в процесі дослідження,

ми використовували кореляційний аналіз (визначався непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена – rs). Розрахунки статистичних показників проводили за допомогою Excel для Windows.

Усі обстежені разом зі скаргами, які характерні для депресії (пригнічений настрій, порушення сну та апетиту), вказували на «погану пам'ять», «неможливість сконцентруватися», «значну втомлюваність» при розумовій праці, «загальмованість». Вони тривожилися з приводу забудькуватості, яка заважала у роботі, навчанні або повсякденних справах. Пацієнти ставали повільними, будь-яка мнестична, інтелектуальна й рухова активність вимагала у них більше ніж зазвичай часу, швидше розвивалася втома. У деяких випадках труднощі концентрації уваги та зниження розумової працездатності відчувалися ними практично постійно.

Результати дослідження та їх обговорення

Для виключення значного когнітивного зниження на початку лікування був проведений тест MMSE. Також хворі обох груп

були обстежені за допомогою HDRS, тесту на запам'ятовування «10 слів» та WAIS (субтест «Запам'ятовування цифр»). Усі тести проводилися тричі – на початку лікування, через два тижні та напередодні виписки зі стаціонару (через 1 місяць від початку лікування). Результати наведено у **табл.**

Результати дослідження, проведеного у I групі через два тижні від початку лікування, показали загальне покращення стану пацієнтів. Однак зміни показників були статистично недостовірні. Так, HDRS з $25,70 \pm 7,34$ знизився до $21,96 \pm 4,83$ балів ($p > 0,01$).

Одним з результатів місяця лікування пацієнтів I групи стало значне зниження загального показника за HDRS з $25,70 \pm 7,34$ до $16,42 \pm 5,25$ балів ($p < 0,001$). Щодо тесту «10 слів», то показники на початку госпіталізації були в межах норми і змінилися після лікування на краще, але ці зміни мали статистично недостовірний характер. Безпосереднє відтворення покращилося з $7,70 \pm 0,42$ на $8,00 \pm 0,44$ слів ($p > 0,01$), відстрочене відтворення – з $6,43 \pm 1,21$ на $7,85 \pm 0,95$ слів ($p > 0,01$).

Таблиця

Результати обстеження

Групи	НАЗВА ТЕСТУ		РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТІВ		
			На початку лікування	Через 2 тижні лікування	Через місяць лікування
I ГРУПА	HDRS		$25,70 \pm 7,34$	$21,96 \pm 4,83$	$16,42 \pm 5,25$
	Тест «10 слів»	безпосереднє відтворення	$7,70 \pm 0,42$	$7,51 \pm 0,53$	$8,00 \pm 0,44$
		відстрочене відтворення	$6,43 \pm 1,21$	$6,97 \pm 0,21$	$7,85 \pm 0,95$
	WAIS, субтест «Запам'ятовування цифр»	пряма лічба	$5,60 \pm 0,34$	$4,95 \pm 0,92$	$6,15 \pm 0,25$
		зворотня лічба	$2,95 \pm 0,45$	$3,05 \pm 0,35$	$5,04 \pm 0,15$
		загальний бал	$7,64 \pm 1,13$	$8,01 \pm 1,25$	$11,42 \pm 0,87$
II ГРУПА	HDRS		$27,87 \pm 5,42$	$19,70 \pm 3,46$	$11,22 \pm 0,25$
	Тест «10 слів»	безпосереднє відтворення	$7,47 \pm 0,64$	$8,44 \pm 0,64$	$8,25 \pm 0,78$
		відстрочене відтворення	$5,89 \pm 1,01$	$7,42 \pm 0,68$	$8,01 \pm 0,75$
	WAIS, субтест «Запам'ятовування цифр»	пряма лічба	$5,85 \pm 0,25$	$5,86 \pm 0,94$	$6,04 \pm 0,66$
		зворотня лічба	$2,08 \pm 0,42$	$5,02 \pm 0,78$	$6,08 \pm 0,22$
		загальний бал	$7,93 \pm 0,67$	$10,88 \pm 1,22$	$12,14 \pm 0,88$

Загальні результати субтесту «Запам'ятовування цифр» WAIS стали достовірно кращими. Якщо до лікування вони були нижче за норму $7,64 \pm 1,13$ балів, то наприкінці прийшли до норми – $11,42 \pm 0,87$ балів ($p=0,0001$). Така динаміка пояснювалась значним поліпшенням показників зворотної лічби – з $2,95 \pm 0,45$ балів до $5,04 \pm 0,15$ балів ($p=0,0001$). Бали з прямої лічби не зазнали суттєвих змін за час лікування – з $5,60 \pm 0,34$ до $6,15 \pm 0,25$ балів ($p>0,01$).

У той же час у II групі після двох тижнів лікування депресивна симптоматика зменшилася достовірно з $27,87 \pm 5,42$ до $19,70 \pm 3,46$ балів ($p<0,01$). За місяць терапії показник HDRS знизився ще більше – до $11,22 \pm 0,25$ балів ($p<0,001$). Тест на запам'ятовування 10 слів пацієнти цієї групи через місяць після лікування виконали також краще, але зміни були статистично недостовірними: безпосереднє відтворення з $7,47 \pm 0,64$ до $8,25 \pm 0,78$ балів, відстрочене – з $5,89 \pm 1,01$ до $8,01 \pm 0,75$ балів ($p>0,01$).

Результати цих хворих за субтестом «Запам'ятовування цифр» WAIS теж зазнали змін на краще. Загальний бал значно покращився з $7,93 \pm 0,67$ балів до $12,12 \pm 0,88$ балів ($p<0,001$). Показники прямої лічби були в межах норми – $5,85 \pm 0,25$ балів до та $6,04 \pm 0,66$ балів після лікування. А тест зворотної лічби на початку госпіталізації був менший за норму – $2,08 \pm 0,42$ балів – та достовірно підвищився до $6,08 \pm 0,22$ балів ($p<0,001$).

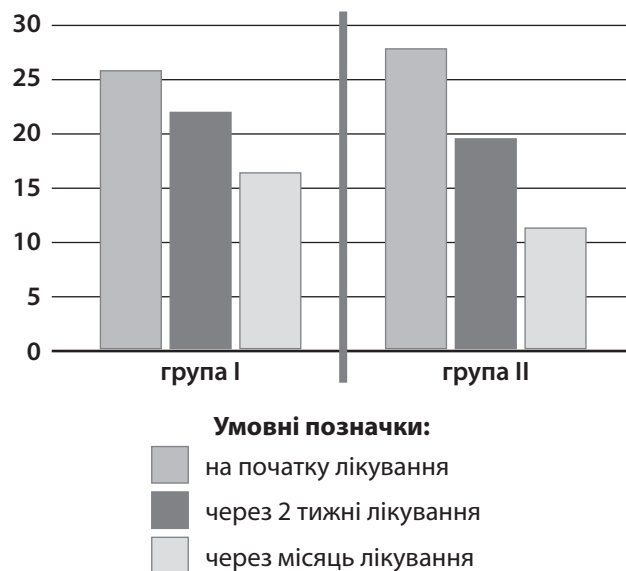


Рис. 1. Динаміка за показниками HDRS в обох групах

Таким чином, при порівнянні динаміки показників HDRS у процесі лікування в обох групах були знайдені деякі відмінності. На другому тижні від початку роботи з пацієнтами депресивна симптоматика в I групі знизилася на 3,74 бали, тоді як в II групі – на 8,17 балів ($p<0,01$) (рис. 1). Така різниця, можливо, пояснюється тим, що в I групі застосовувалися лише нормотиміки та антидепресанти. Відомо, що останні починають помітно впливати на депресивну симптоматику в середньому лише через два тижні від початку застосування. В II групі до згаданих засобів додався нейропротектор церегін, який, краще

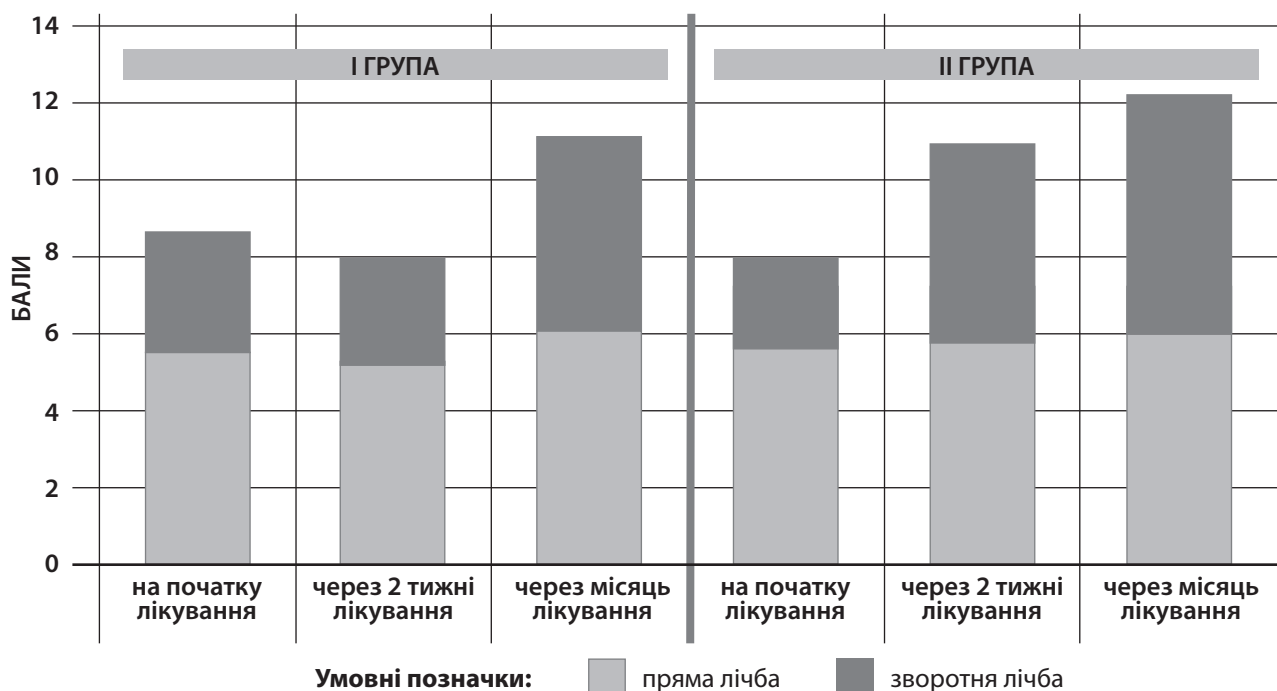


Рис. 2. Динаміка за показниками субтесту «Запам'ятовування цифр» WAIS в обох групах

стимулював когнітивні процеси та поліпшував показники HDRS. Це відбувалося, перш за все, за рахунок пунктів 7 («працеспроможність та активність») та 8 («загальмованість») HDRS. У цих хворих за час лікування також суттєвіше знижувався і показник за пунктом 13 HDRS – «соматичні симптоми (важкість у кінцівках, почуття втрати енергії та сил)». Через місяць лікування депресивна симптоматика у групі II була менш вираженою: HDRS $11,22 \pm 0,25$ бали порівняно з групою I – HDRS $16,42 \pm 5,20$ бали (рис. 1).

Зміни в тесті на запам'ятовування «10 слів» були схожими в обох групах та статистично не достовірними. І якщо кінцевий результат субтесту «Запам'ятовування цифр» WAIS був практично однаковий – $11,42 \pm 0,87$ балів у I групі та $12,14 \pm 0,88$ балів у групі II; то динаміка була зовсім різною (рис. 2). У I групі за два тижні лікування показник практично не змінився (на 0,10 балів) і значно покращився тільки після місяця активної терапії (на 3,78 балів). Тоді як у II групі значне поліпшення загального балу спостерігалося вже за два тижні – на 2,94 балів. Такі зміни були обумовлені позитивним впливом церегіну на нейропластичність (рис. 2).

Також був проведений кореляційний аналіз залежності між вираженістю депресивної симптоматики та когнітивними порушеннями. Встановлено помірний негативний зв'язок загального балу за шкалою HDRS із результатами субтесту «Запам'ятовування цифр» WAIS ($r_s = -0,51$).

Таким чином, під час дослідження у хворих на біполярну депресію були виявлені значні погіршення показників короткострокової вербальної пам'яті та інші прояви когнітивних порушень, які залежали від вираженості депресивної симптоматики. У процесі лікування разом з поступовим покращенням настрою мало місце і поліпшення когнітивних функцій. Причому, покращення наступало значно раніше та було більш вираженим у групі пацієнтів, що разом з антидепресантами і тимостабілізаторами отримували нейропротектори.

Висновки

1. Для хворих на депресивний епізод БАР засоби, що покращують показники нейропластичності, разом з антидепресантами також можуть бути патогенетичною терапією.

2. Успішне застосування препаратів, що здатні покращувати метаболічні процеси головного мозку, у фармакорезистентних хворих вказує на можливу участь у патогенезі депресивної фази БАР фактора нейропластичності.

3. Клінічним маркером стану функцій нейропластичності мозку у хворих на депресивну фазу БАР (зокрема, в області префронтальної кори) можуть слугувати когнітивні показники.

4. Застосування фармпрепаратів (антидепресантів, церебропротекторів), які впливають на нейропластичність мозку, значно підвищує ефективність лікування хворих на депресивну фазу БАР та розширює арсенал терапевтичних можливостей лікаря

Література

1. The World health report : 2001: Mental health : new understanding, new hope. – 2001. – 178 p.
2. Хобзей М. К. Состояние психического здоровья населения и перспективы развития психиатрической помощи в Украине / М. К. Хобзей, П. В. Волошин, Н. О. Марута, О. М. Инченко, О. О. Петриченко, Л. И. Дьяченко // Психическое здоровье. – 2013. – Т.11, № 7 (86). – С. 66–76.
3. Подкорытов В. С. Депрессии. Современная терапия: руководство для врачей / В. С. Подкорытов, Ю. Ю. Чайка. – Х. : Торнадо, 2003. – С.20.
4. Stahnisch F. W. Concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on / F. W. Stahnisch, R. Nitsch, Santiago Ramon y Cajal's // Trends Neurosci. – 2002. – Vol. 25, № 11. – P. 589–591.
5. Zilles K. Neuronal plasticity as an adaptive property of the central nervous system / K. Zilles // An. Anat. – 1992. – Vol. 174, № 5. – P. 383–391.
6. Pittenger C. Disorders of memory and plasticity in psychiatric disease / C. Pittenger // Dialogues Clin. Neurosci. – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 455–463.
7. Spalding K. L. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans / K. L. Spalding, O. Bergmann, K. Alkass et al. // Cell. – 2013. – Vol. 153, № 6. – P. 1219–1227.
8. Sairanen M. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus / M. Sairanen, G. Lucas, P. Ernfors et al. // J. Neurosci. – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 1089–1094.
9. Martinez A. TrkB and TrkC signaling are required for maturation and synaptogenesis of hippocampal connections / A. Martinez, S. Alcantara, V. Borrell [et al.] // J. Neurosci. – 1998. – Vol. 18, № 18. – P. 7336–7350.
10. Doron R. A novel herbal treatment reduces depressive-like behaviors and increases BDNF levels in the brain of stressed mice / R. Doron, D. Lotan, N. Einat [et al.] // Life Sci. – 2014. – Vol. 94, N 2. – P. 151–157.
11. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide / Y. Dwivedi // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2009. – Vol. 5. – P. 433–449.
12. Bondy B. Pathophysiology of depression / B. Bondy // Dialogues in clinical neuroscience. – 2002. – Vol. 4, № 1 – P. 7–20.

13. Shakesby A. C. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. A. C. Shakesby [et al.] // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – P. 638–44.

14. Wayne D. C. Neuroplasticity in mood disorders / D. C. Wayne // *Dialogues in clinical neuroscience. Neuroplasticity.* – 2004. – № 6. – P. 199–216.

15. Vaidya V. A. Role of 5-HT_{2A} receptors in the down regulation of BDNF by stress / V. A. Vaidya, R. Z. Terwilliger, R. S. Duman *Neurosci Lett.* – 1999. – Vol. 287. – P. 1–4.

16. Fuchs E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain, regulation and functional implications / E. Fuchs, E. Gould // *Eur J Neurosci.* – 2000. – Vol. 12. – P. 2211–2214.

17. Fuchs T. The challenge of neuroscience: Psychiatry and phenomenology today / T. Fuchs // *Psychopathology.* – Vol. 35. – P. 319–326.

18. Гусев Е. И. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств / Е. И. Гусев, А. Н. Боголепова // *Трудный пациент.* – 2010. – Т. 8, № 10. – С. 3–7.

19. Steffens D. C. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression / D. C. Steffens, H. B. Bosworth, J. M. Provenzale, J. R. MacFall // *Depress Anxiety.* – 2002. – Vol. 15. – P. 23–28.

20. Taylor W. D. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects / W. D. Taylor, J. R. MacFall, M. E. Payne, D. R. McQuoid, D. C. Steffens, J. M. Provenzale, K. R. Krishnan // *Psychiatry Res.* – 2005. – Vol. 139. – P. 1–7.

21. Manto M. Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex / M. Manto, N. Oulad ben Taib, A. R. Luft // *J. Neurosci. Res.* – 2006. – Vol. 83, № 2. – P. 177–180.

22. Янушко М. Г. Когнитивные нарушения при эндогенных психозах: современные представления в свете дименсионального подхода / М. Г. Янушко, М. В. Иванов, А. В. Сорокина // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 90–95

23. Martinez-Aran A. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder /

A. Martinez-Aran, J. Scott, F. Colom // *J. of Clin. Psych.* – 2009. – Vol. 70 (7). – P. 1017–1023.

24. Malhi G. S. Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder / G. S. Malhi, B. Ivanovski, V. Szekeres // *Can. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 49. – P. 813–817.

25. Ершов Б. Б. Современные исследования когнитивного дефицита при аффективных расстройствах: нейропсихологический подход / Б. Б. Ершов, А. В. Тагильцева, М. В. Петров // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология».* – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 65–76.

26. Schmidt H. D. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades drug / H. D. Schmidt, M. Banasr, R. S. Duman // *Discov Today Ther Strateg.* – 2008. – Vol. 5, № 3. – P. 151–156.

27. Warner-Schmidt J. L. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment / J. L. Warner-Schmidt, R. S. Duman // *Hippocampus.* – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 239–249.

28. AD'Sa C. Antidepressants and neuroplasticity / C. AD'Sa, R. S. Duman // *Bipolar Disord.* – 2002. – Vol. 4. – P. 183–94.

29. Пуговкина О. Д. Когнитивное функционирование и его динамика у больных терапевтически резистентными депрессиями при электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции / О. Д. Пуговкина // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 29–34.

30. Hansson A. C. Dissociation of antidepressant-like activity of escitalopram and nortriptyline on behaviour and hippocampal BDNF expression in female rats / A. C. Hansson, R. Rimondini, M. Heilig // *J. Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25, № 10. – P. 1378–1387.

31. Imamura K. Cytokine production of activated microglia and decrease in neurotrophic factors of neurons in the hippocampus of Lewy body disease brains / K. Imamura, N. Hishikawa, K. Ono et al. // *Acta Neuropathol.* – 2005. – Vol. 109, № 2. – P. 141–150.

References

1. The World health report–2001. Mental health : new understanding, new hope, 2001, 178 p.

2. Khobzey M. K., Voloshin P. V., Maruta N. O., Inchenko O. M., Petrichenko O. O., D'yachenko L. I. Sostoyanie psikhicheskogo zdorov'ya naseleniya i perspektivy razvitiya psikhiatricheskoy pomoshchi v Ukraine [Status of mental health and mental health care development prospects in Ukraine]. *Psikhicheskoe zdorov'e [Mental health]*, 2013, vol. 11, no. 7(86), pp. 66–76. (In Russ.)

3. Podkorytov V. S., Chayka Yu. Yu. Depressii. Sovremennaya terapiya: rukovodstvo dlya vrachey [Depression. Modern therapy: a guide for physicians]. *Kharkiv, Tornado Publ.*, 2003, p. 20. (In Russ.)

4. Stahnisch F. W., Nitsch R., Cajal's S. R. Concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on. *Trends in Neurosciences*, 2002, vol. 25, no. 11, pp. 589–591.

5. Zilles K. Neuronal plasticity as an adaptive property of the central nervous system. *Annals of Anatomy*, 1992, vol. 174, no. 5, pp. 383–391.

6. Pittenger C. Disorders of memory and plasticity in psychiatric disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2013, vol. 15, no. 4, pp. 455–463.

7. Spalding K. L., Bergmann O., Alkass K. [et al.] Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 2013, vol. 153, no. 6, pp. 1219–1227.

8. Sairanen M., Lucas G., Ernfors P. [et al.] Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*, 2005, vol. 25, no. 5, pp. 1089–1094.

9. Martinez A., Alcantara S., Borrell V. [et al.] TrkB and TrkC signaling are required for maturation and synaptogenesis of hippocampal connections. *Journal of Neuroscience*, 1998, vol. 18, no. 18, pp. 7336–7350.

10. Doron R., Lotan D., Einat N. [et al.] A novel herbal treatment reduces depressive-like behaviors and increases BDNF levels in the brain of stressed mice. *Life Science Journal*, 2014, vol. 94, no. 2, pp. 151–157.

11. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. / *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2009, vol. 5, pp. 433–449.

12. Bondy B. Pathophysiology of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2002, vol. 4, no. 1, pp. 7–20.

13. Shakesby A. C. [et al.] Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. *Journal of Neuroscience*, 2002, vol. 22, pp. 3638–3644.
14. Wayne D. C. Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues in clinical neuroscience. Neuroplasticity*, 2004, no. 6, pp. 199–216.
15. Vaidya V. A., Terwilliger R. Z., Duman R. S. Role of 5-HT_{2A} receptors in the down regulation of BDNF by stress. *Neuroscience Letters*, 1999, vol. 287, pp. 1–4.
16. Fuchs E., Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain, regulation and functional implications. *European Journal of Neuroscience*, 2000, vol. 12, pp. 2211–2214.
17. Fuchs T. The challenge of neuroscience: Psychiatry and phenomenology today. *Psychopathology*, vol. 35, pp. 319–326.
18. Gusev E. I., Bogolepova A. N. Rol' protsessov neyroplastichnosti v razvitii depressivnykh rasstroystv [The role of neuroplasticity processes in the development of depressive disorders]. *Trudnyy patsient [Difficult patient]*, 2010, vol. 8, no. 10, pp. 3–7. (In Russ.)
19. Steffens D. C., Bosworth H. B., Provenzale J. M., MacFall J. R. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depression and Anxiety*, 2002, vol. 15, pp. 23–28.
20. Taylor W. D., MacFall J. R., Payne M. E., McQuoid D. R., Steffens D. C., Provenzale J. M., Krishnan K. R. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiatric Research*, 2005, vol. 139, pp. 1–7.
21. Manto M., Oulad ben Taib N., Luft A. R. Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex. *Journal of Neuroscience Research*, 2006, vol. 83, no. 2, pp. 177–180.
22. Yanushko M. G., Ivanov M. V., Sorokina A. V. Kognitivnye narusheniya pri endogennykh psikhozakh: sovremennye predstavleniya v svete dimensional'nogo podkhoda [Cognitive disorders in endogenous psychoses: modern concepts in the light of the approach dimensional'nogo]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhіatriya [Social and clinical psychiatry]*, 2014, vol. 24, no. 1, pp. 90–95. (In Russ.)
23. Martinez-Aran A., Scott J., Colom F. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 2009, vol. 70(7), pp. 1017–1023.
24. Malhi G. S., Ivanovski B., Szekeres V. Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2004, vol. 49, pp. 813–817.
25. Ershov B. B., Tagil'tseva A. V., Petrov M. V. Sovremennye issledovaniya kognitivnogo defitsita pri affektivnykh rasstroystvakh: neyropsikhologicheskiiy podkhod [Modern studies of cognitive deficits in affective disorders: neuropsychological approach]. *Vestnik YuUrGU. Seriya "Psikhologiya" [Bulletin of South Ural State University. "Psychology" series]*, 2015, vol. 8, no. 3, pp. 65–76. (In Russ.)
26. Schmidt H. D., Banasr M., Duman R. S. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades drug. *Drug Discovery Today*, 2008, vol. 5, no. 3, pp. 151–156.
27. Warner-Schmidt J. L., Duman R. S. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, 2006, vol. 16, no. 3, pp. 239–249.
28. AD'Sa C., Duman R. S. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disorders* 2002, vol. 4, pp. 183–94.
29. Pugovkina O. D. Kognitivnoe funktsionirovanie i ego dinamika u bol'nykh terapevticheskimi rezistentnymi depressiyami pri elektrosudorozhnoy terapii i transkraniyal'noy magnitnoy stimulyatsii [Cognitive functioning and its dynamics in patients with treatment-resistant depression with electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhіatriya [Social and clinical psychiatry]*, 2009, vol. 19, no. 1, pp. 29–34. (In Russ.)
30. Hansson A. C., Rimondini R., Heilig M. Dissociation of antidepressant-like activity of escitalopram and nortriptyline on behaviour and hippocampal BDNF expression in female rats. *Journal of Psychopharmacology*, 2011, vol. 25, no. 10, pp. 1378–1387.
31. Imamura K., Hishikawa N., Ono K. [et al.] Cytokine production of activated microglia and decrease in neurotrophic factors of neurons in the hippocampus of Lewy body disease brains. *Acta Neuropathologica*, 2005, vol. 109, no. 2, pp. 141–150.

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БИПОЛЯРНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

В. С. Подкорытов¹, О. И. Серикова¹, О. В. Скрынник¹,
С. А. Украинский¹, Ю. С. Бучок², С. С. Кирилюк³

¹ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, Украина

²Ужгородский национальный университет МОН Украины, г. Ужгород, Украина

³Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Аннотация. Патогенез аффективных расстройств имеет сложный многоуровневый характер. В исследованиях последних лет доказано, что в депрессивной фазе биполярного аффективного расстройства (БАР) наблюдаются нарушения нейрональной пластичности и макроморфологические изменения в отделах головного мозга, которые отвечают за когнитив-

NEUROPLASTICITY AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH BIPOLAR DEPRESSION

V. S. Pidkorytov¹, O. I. Serikova¹, O. V. Skrynyuk¹,
S. A. Ukrayinskyi¹, Y. S. Buchok², S. S. Kyryluik³

¹State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University of Ministry of Education and Science of Ukraine", Uzhhorod, Ukraine

³Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary. The pathogenesis of affective disorders has a complex multi-level character. In recent studies it was proved that in the depressive phase of bipolar affective disorder (BAD) there are observed violations of neuronal plasticity and macromorphological changes in brain regions that are responsible for cognitive functions. So, there

ные функции. То есть существует тесная связь между морфо-функциональными нарушениями в отмеченных зонах и возникновением у больных БАР когнитивных расстройств, таких как нарушение памяти, внимания и другое. Таким образом, улучшая нейропластичность, мы можем опосредствовано влиять на депрессивную симптоматику. Перспективным в этом плане является совместное назначение антидепрессантов и препаратов, способных непосредственно улучшать метаболические процессы в мозге. Во время исследования изучался этот подход к лечению больных депрессивным эпизодом БАР. Доказано, что применение фармпрепаратов, которые влияют на нейропластичность мозга больных депрессивной фазой БАР, значительно повышает эффективность лечения и расширяет арсенал терапевтических возможностей врача.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, депрессивный эпизод, нейропластичность, когнитивные функции, лечение.

is a close connection between the morphological and functional disorders in the marked areas and consequences of cognitive disorders in patients with BAD, such as impaired memory, attention and other things. Thus, improving neuroplasticity, we can indirectly affect depressive symptoms. The joint prescription of antidepressants and drugs that can directly improve metabolic processes in brain is promising in this respect. During the research we studied the approach to treatment of patients with depressive episode of BAR. It is proved that the use of pharmaceuticals which affect the brain's neuroplasticity in patients with depressive phase of BAD significantly increases the efficiency of treatment and enlarges doctor's therapeutic arsenal.

Key words: bipolar affective disorder, depressive episode, neuroplasticity, cognitive function, treatment.

Підкоритов Валерій Семенович – д.мед.н., професор, керівник відділу, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: pid-vs@ukr.net.

Подкорытов Валерий Семенович – д.мед.н., профессор, руководитель отдела, ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, Украина; e-mail: pid-vs@ukr.net.

Valerii Pidkorytov – Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of Department, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: pid-vs@ukr.net.

Серікова Ольга Іванівна – к.мед.н., провідний науковий співробітник, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: olserikova@yahoo.com.

Серикова Ольга Ивановна – к.мед.н., ведущий научный сотрудник, ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, Украина; e-mail: olserikova@yahoo.com.

Olga Syerikova – PhD in Medicine, Leading Scientific Researcher, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: olserikova@yahoo.com.

Скринник Ольга Вячеславівна – к.мед.н., старший науковий співробітник, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: olskrynnik@yahoo.com.

Скрынник Ольга Вячеславовна – к.мед.н., старший научный сотрудник, ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, Украина; e-mail: olskrynnik@yahoo.com.

Olga Skrynyuk – PhD in Medicine, Senior Scientific Researcher, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: olskrynnik@yahoo.com.

Український Сергій Олексійович – к.мед.н., старший науковий співробітник, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: ukraine@ukr.net

Украинский Сергей Алексеевич – к.мед.н., старший научный сотрудник, ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, Украина; e-mail: ukraine@ukr.net.

Sergiy Ukrayinskyu – PhD in Medicine, Senior Scientific Researcher, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: ukraine@ukr.net.

Бучок Юрій Степанович – к.мед.н., доцент, Ужгородський національний університет МОН України, м. Ужгород, Україна; e-mail: bouchok@rambler.ru.

Бучок Юрий Степанович – к.мед.н., доцент, Ужгородский национальный университет МОН Украины, г. Ужгород, Украина; e-mail: bouchok@rambler.ru.

Yurii Buchok – PhD in Medicine, Associate Professor, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University of Ministry of Education and Science of Ukraine", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: bouchok@rambler.ru.

Кирилюк Сергій Сергійович – к.мед.н., в.о.доцента, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; e-mail: dr_kyrylyuk@ukr.net.

Кирилюк Сергей Сергеевич – к.мед.н., и.о.доцента, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина; e-mail: dr_kyrylyuk@ukr.net.

Sergii Kyrylyuk – PhD in Psychiatry, Associate Professor, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr_kyrylyuk@ukr.net