

НЕЙРОТРОФИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИИ

© 2024 г. А. Л. Ясенявская¹*, А. А. Цибизова¹, М. А. Сомотруева¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Астрахань, Россия

*E-mail: yasen_9@mail.ru

Поступила в редакцию 30.03.2023 г.

После доработки 30.08.2023 г.

Принята к публикации 13.09.2023 г.

В настоящее время депрессия является широко распространенным психическим расстройством в современном обществе и связана со значительными нарушениями качества жизни пациентов. В обзоре рассмотрены основные представители нейротрофических факторов, относящихся к различным семействам, в частности фактора роста нервов, трансформирующего ростового фактора бета, нейрокинов, а также ненеурональные факторы. Нейротрофины, являясь крупными полипептидами, играют интегративную роль, выполняя сигнальную миссию посредников в большом спектре физиологических процессов. На данный момент проведено большое количество исследований с целью понимания взаимодействия между факторами различной направленности, в том числе биологическими, психологическими и экологическими, определяющими этиопатогенез данной патологии. На основании полученных данных одной из основных гипотез развития депрессии рассматривается нейротрофическая, наиболее полно объясняющая возникающие патогенетические изменения. Согласно данной гипотезе ведущую роль в этиологии депрессии играют нейротрофические факторы, обеспечивающие поддержание нормального нейрон-глиального взаимодействия, процессы нейрогенеза, ангиогенеза, синаптической пластичности. Нейротрофины обладают высокой физиологической активностью, обусловленной наличием нескольких групп связывания для разных клеточных рецепторов и регуляторной способностью к экспрессии других сигнальных молекул, способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, проявляя трофические, противовоспалительные, ростовые, медиаторные и эффекторные свойства. На сегодняшний день механизмы возникновения депрессии, несмотря на широкую распространенность данной патологии, остаются в значительной степени неясными, сдерживая направленный поиск мишеней для разработки эффективных средств терапии. Выявленные нарушения нейротрофических факторов при депрессии делают целесообразным рассмотрение нейротрофинов в качестве терапевтических агентов при мультитаргетном подходе к лечению депрессивных расстройств.

Ключевые слова: депрессия, нейродегенеративные изменения, нейротрофины, нейротрофическая теория.

DOI: 10.31857/S0131164624020121, **EDN:** EEEVHX

Депрессия является широко распространенным психическим расстройством в современном обществе и связана со значительными нарушениями качества жизни пациентов. Было проведено множество исследований с целью понимания взаимодействия между факторами различной направленности, в том числе биологическими, психологическими и экологическими, определяющими этиопатогенетическую роль данной патологии [1–4].

В настоящем обзоре проведен анализ литературных данных отечественных и зарубежных источников в базах *PubMed*, *NCBI*, *e-library*, *Europe PMC*, *Cyberleninka*.

В качестве триггера нейробиологических механизмов развития депрессии рассматривается

воздействие различных факторов, в частности стресс-факторов, приводящих к снижению нейротрофической поддержки, способствуя активации апоптоза нейронов, нарушению функции глии и нейроглиальных взаимоотношений, аномалиям в лимбических структурах (префронтальная кора, полосатое тело, миндалина, гиппокамп и др.) и их связях, составляющих основу формирования депрессии [5–7].

Нейротрофическая гипотеза

В настоящее время одной из основных гипотез развития депрессии рассматривается нейротрофическая, в рамках которой моноаминовые теории (серотониновая, норадреналиновая)

являются дополнительными. Согласно данной гипотезе ведущую роль в этиологии депрессии играют нейротрофические факторы, обеспечивающие поддержание нормального нейрон-глиального взаимодействия, процессы нейрогенеза, ангиогенеза, синаптической пластичности [8, 9]. Современное представление о нейротрофинах определяет их как семейство крупных полипептидов, которые играют интегративную роль, выполняя сигнальную миссию посредников в большом спектре физиологических процессов. Данные полипептидные молекулы имеют важное значение для организации нейропластичности синапсов и нервной системы в целом, как основного компонента адаптивной функции [10]. Нейротрофические факторы могут влиять на синаптическую передачу, модулировать активность различных типов нейронов или влиять на формирование памяти [11]. Установлено, что нейротрофины участвуют в защите клеток нервной системы от последствий окислительного стресса и избыточного апоптоза нейронов. Предполагается, что снижение уровня нейротрофических факторов может быть главной причиной нейродегенеративных изменений, главным образом, атрофии дендритов и шипиков [12, 13].

К нейротрофическим факторам относят суперсемейства фактора роста нервов (NGF), трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β) и нейрокинов, а также ненейрональные факторы (рис. 1) [14, 15].

Роль нейротрофических факторов суперсемейства NGF в развитии депрессии

Ключевая роль в процессах нейропластичности и формировании когнитивных и поведенческих реакций принадлежит фактору роста нервов (NGF). Концентрация данного фактора существенно снижается в условиях депрессии [16]. В экспериментальных исследованиях установлено, что введение NGF в область гиппокампа приводит к значительному улучшению когнитивных функций, что позволяет рассматривать данный фактор в качестве терапевтического агента. Доказана нейроцитопротекторная функция NGF в условиях нейропатий сахарного диабета и метаболического синдрома [17–19].

В качестве маркера развития депрессивного расстройства интерес представляет нейротрофический фактор мозга (BDNF). BDNF способствует росту и функционированию моноаминсодержащих нейронов в мозге. BDNF синтезируется зрелыми нейронами и глиальными клетками как пробелок (pro-BDNF) в гиппокампе и гипоталамусе. Считается, что дисбаланс про-BDNF и зрелого BDNF может вызвать дегенерацию нейронов и поведенческие нарушения [20, 21]. Установлено, что снижение его уровня наблюдается при депрессии, и ее лечение способствует восстановлению уровня данного фактора. Препараты, избирательно стимулирующие выработку BDNF, могут представлять собой новое поколение антидепрессантов [22–24].

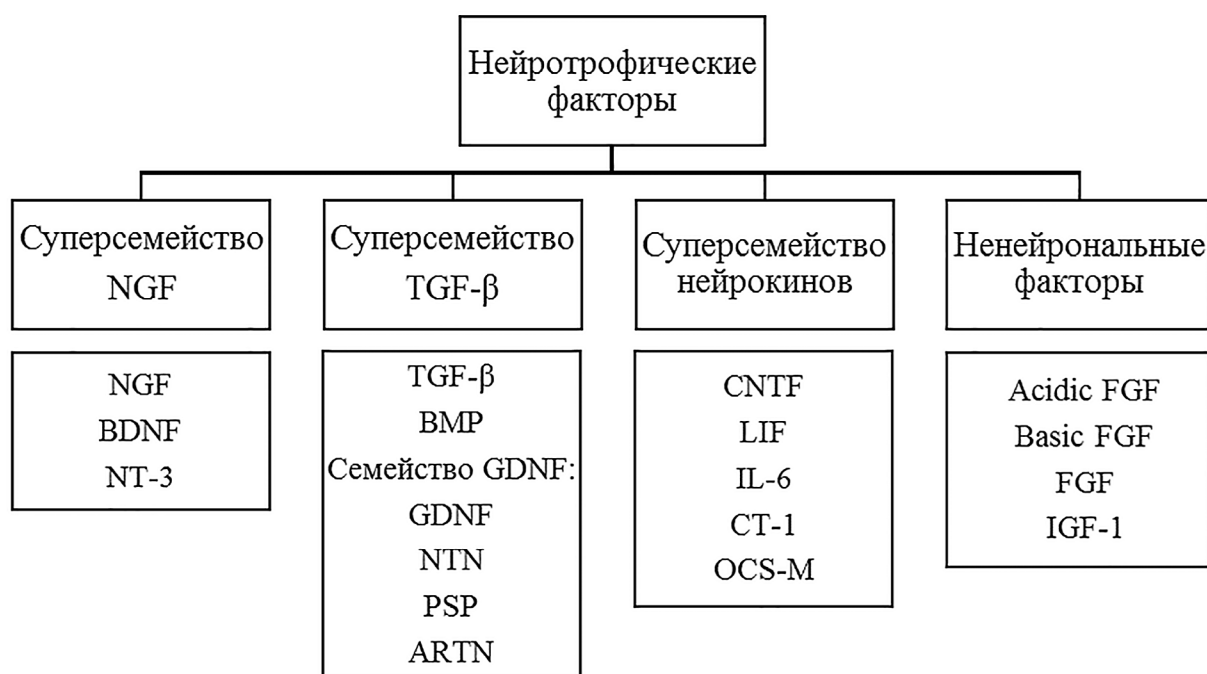


Рис. 1. Классификация нейротрофических факторов.

Нейротрофины (NT) также влияют на нейрогенез и пластичность гиппокампа, тем самым способствуя нивелированию вызванных стрессом клеточного и поведенческого дефицита. В пострепертивных исследованиях пациентов с леченным депрессивным расстройством было обнаружено значительное повышение NT в теменной, височной и затылочной коре, таламусе и хвостом ядра. Установлена роль нейротрофина-3 (NT-3) в дифференциации нейронных клеток-предшественников, а также обеспечении потенциальной связи между нейрогенезом и пространственной памятью. NT-3 играет роль в нейробиологических процессах, связанных с расстройствами настроения, и рассматривается в качестве потенциальной фармакологической мишени для лечения расстройств настроения из-за его воздействия на моноаминовые нейротрансмиттеры, регуляцию синаптической пластичности и нейрогенеза, усиления передачи сигналов BDNF и функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [25, 26]. В результате многих экспериментов было установлено, что уровень NT-3 значительно повышается при наличии депрессивных расстройств [27, 28].

Роль нейротрофических факторов суперсемейства TGF- β в развитии депрессии

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) был обнаружен в нейрональных прогениторных клетках, дифференцирующихся нейронах и зрелых нейронных клетках. TGF- β также играет значимую роль в различных нейрогенных процессах, включая формирование и удлинение аксонов, рост нейритов и инициирование миграции нейронов [29]. Учитывая разнообразные роли TGF- β и его функцию в нервной системе, становится ясно, что TGF- β сигнализация также вовлечена в процессы нейропластичности и нейропротекции и, тем самым, связана с развитием аффективных расстройств и проявлением депрессивных и тревожных расстройств [30, 31].

Костные морфогенетические белки (BMP) представляют собой семейство факторов роста, впервые обнаруженных в кости, а также экспрессируются в мозге, где они участвуют в процессах дифференцировки и морфогенеза нейронов и глии. Установлено, что BMP оказывает нейротрофическое и нейропротекторное действие на зрелые катехоламинергические нейроны [32]. В исследованиях доказано, что BMP-7 индуцирует дендритный рост норадренергических нейронов и защищает их от гидроксидафамин-индуцированной нейротоксичности. Установлено, что передача сигналов BMP в гиппокампе регулирует депрессивное поведение и снижение передачи сигналов BMP и может реализовывать эффекты антидепрессантов, что определяет данный белок

как новую потенциальную мишень для лечения депрессии [33, 34].

Глиальный нейротрофический фактор (GDNF) рассматривается учеными как один из важнейших факторов, способствующих развитию, дифференцировке и защите нейронов центральной нервной системы (ЦНС) и играет важную роль в различных нервно-психических расстройствах. Описано участие GDNF в механизме депрессии, антидепрессантов и стабилизаторов настроения, а также его взаимосвязь с нейротрансмиттерами мозга, играющими ключевую роль в патогенезе депрессии [35]. Установлено, что у пациентов с депрессией отмечается значительное снижение уровня GDNF, играющего важную роль в нейропротекции [36, 37]. Введение GDNF, с одной стороны, приводит к торможению патологических изменений в дофаминовых нейронах, а с другой, восстанавливает синтез дофамина и его секрецию, возвращая нейроны в нормальное функциональное состояние [38].

Много общих биологических свойств с GDNF имеет нейротрофический фактор нейртурина (NTN), а именно способность поддерживать выживание нейронов симпатического отдела нервной системы, дорсального корневого и узелкового ганглия, а также кишечных нейронов [39].

Относительно недавно был идентифицирован новый нейротрофический фактор — персефин (PSP), который идентичен GDNF и NTN. Установлено, что PSP способствует выживанию дофаминергических нейронов вентрального среднего мозга и предотвращает их дегенерацию после обработки 6-гидроксидопамином, а также поддерживает выживание двигательных нейронов. Однако, в отличие от GDNF и NTN, PSP, не оказывает влияния на периферические нейроны [18].

Еще одним представителем нейротрофинов семейства TGF- β является артефин (ARTN). Установлено, что данный нейротрофин высоко экспрессируется в гипофизе, в базальных ганглиях и таламусе, в ганглиях задних спинальных корешков и шванновских клетках. В эксперименте доказано, что ARTN поддерживает выживание дофаминергических нейронов среднего мозга и действует как фактор выживания нейронов [40, 41].

Роль нейротрофических факторов суперсемейства нейрокинов в развитии депрессии

Установлена роль нейрокинов в процессах нейрогенеза и нейропластичности. К семейству нейрокинов относятся цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), ингибирующий фактор лейкемии (LIF), интерлейкин-6 (IL-6), кардиотрофин-1 (CT-1) и онкостатин-М (OCS-M). Все представители семейства относятся к цитокинам и регулируют несколько свойств клеток нервной

системы, в том числе дифференцировку и развитие нейронов и глиальных клеток. CNTF синтезируется астроцитами и является основным фактором из семейства нейрокинов, действующим на функциональную активность ЦНС. Цилиарный фактор рассматривается как аутокринный и паракринный сигнал активации и гипертрофии астроцитов в ответ на травматическое повреждение ЦНС. Доказано, что CNTF вовлечен в процессы пролиферации и дифференциации развивающихся нейронов, а также глиальных клеток. Кроме того, он действует на различные зрелые периферические и центральные нейроны, предотвращая вызванную травмой гибель клеток и дегенерацию. Экспериментальные исследования показали, что эндогенный CNTF может модулировать исследовательское поведение, беспокойство, депрессивно-подобное и аффективное поведение [42–44].

Установлено, что белок LIF усиливает дифференцировку олигодендроцитов, синтез белков миелина и способствует развитию адаптации к стрессу [45]. В свою очередь, демиелинизация способствует развитию нарушений синаптической пластичности, и как следствие, формированию депрессивно-подобного поведения [46]. В ряде исследований доказано, что эндогенная передача сигналов рецептора LIF защищает олигодендроциты и усиливает ремиелинизацию, а экзогенный LIF обладает терапевтическим потенциалом в ограничении последствий повреждения олигодендроцитов [47, 48].

Установлено, что у пациентов с депрессивным расстройством наблюдаются высокие уровни воспалительных цитокинов, включая IL-6 [49]. цитокины как про-, так и противовоспалительные продуцируются не только клетками иммунной системы, но и микроглией, астроцитами и нейронами головного мозга. Периферически продуцируемые цитокины могут оказывать влияние на воспалительные процессы в головном мозге, проникая через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на мозг через гуморальный, нервный и клеточный пути. Повышенный уровень IL-6 может влиять на нейрогенез и нейронную пластичность [49]. Доказано, что цитокины способствуют развитию депрессии посредством влияния на базальные ганглии, участвующие в двигательной активности и мотивации, дорсальную переднюю поясную кору, играющую центральную роль в генерации тревоги. Кроме того, установлена взаимосвязь высокого уровня экспрессии IL-6 с нейропатологическими проявлениями, включая нейродегенерацию [50, 51].

Было показано, что кардиотрофин-1 (СТ-1) оказывает широкий спектр различных эффектов не только на сердечные, но и несердечные клетки, включая способность стимулировать выживание нейронов [52]. В экспериментальных исследова-

ниях на животных было показано, что СТ-1 оказывает протективное влияние на развивающийся мозг крысы в условиях очаговой церебральной ишемии и предотвращает гибель корковых нейронов, однако защитные механизмы, предотвращающие гибель нейронов, не установлены [53, 54]. Также известно, что СТ-1 действует как нейрорегуляторный цитокин, предотвращая повреждение нейронов, предположительно, посредством ингибирования каспаз-зависимого пути апоптоза [55].

Еще одним представителем суперсемейства нейрокинов является OCS-M. В ходе экспериментов показано, что данный нейрокин играет важную роль в функциональной активности нервных клеток-предшественников, основное количество которых расположено в субвентрикулярной зоне, гиппокампе и обонятельной луковице в мозге взрослых млекопитающих. В ЦНС основными клеточными источниками OSM являются астроциты, нейроны, микроглия и инфильтрирующие иммунные клетки. В большинстве научных публикаций сообщается о прямом нейропротекторном действии OCS-M на уровень миелинизации, что обеспечивает передачу сигнала и защиту аксонов [56, 57].

Роль нейротрофических ненейрональных факторов в развитии депрессии

Прогностическая роль для оценки развития эмоциональных и когнитивных нарушений при депрессии отводится инсулиноподобному фактору роста-1 (IGF-1) [58]. Снижение экспрессии IGF-1 и фосфорилирование IGF-1R было выявлено в гиппокампе, лобной коре и обонятельной луковице у стрессированных лабораторных животных, которые демонстрировали поведение, характерное для депрессивно-подобного поведения [59]. Введение антидепрессантов корректировало большинство изменений в системе IGF-1 обонятельной луковицы. Установлено, что IGF-1 подавляет воспалительные процессы путем подавления экспрессии маркеров воспаления (IFN- γ , IL-1b, TNF- α) и усиления продукции противовоспалительных агентов (IL-4 и IL-10) и BDNF [60, 61].

В настоящее время среди двадцати двух идентифицированных факторов роста фибробластов (FGFs) было обнаружено, что FGF2, FGF9, FGF21 и FGF22 связаны с депрессией [62]. FGF2, широко экспрессируемый в ЦНС, является одним из основных нейротрофических факторов. FGF2 может регулировать нейрогенез гиппокампа, синаптическое образование и рост и, таким образом, влиять на обучение, память, долгосрочное потенцирование и реакцию на травму. Проведенные эксперименты показали, что у крыс в условиях формирования депрессивноподобного состояния снижена экспрессия мРНК FGF2. Установлено, что введение антидепрессантов приводит к повы-

шению уровня FGF2 в префронтальной коре крыс [63]. Одним из основных механизмов повышения антидепрессантами уровня FGF2 является внеклеточный сигнально-регулируемый киназный (ERK)-зависимый сигнальный путь раннего ответа роста 1 (EGR1) в астроцитах. Ряд исследований на животных показал, что микроинъекция FGF2 в боковой желудочек депрессивных крыс оказывает антидепрессивное действие [64–66].

FGF9, экспрессируемый нейронами в коре головного мозга, гиппокампе, таламусе, мозжечке и спинном мозге, способствует выживанию клеток и ингибированию дифференцировки астроцитов. При этом следует отметить, что введение экзогенного белка FGF9 увеличивало тревожное и депрессивное поведение. Установлено, что длительное введение FGF2 и FGF9 оказывает противоположный эффект, т.е. FGF2 снижает тревожное и депрессивное поведение, в то время как FGF9 увеличивает тревожное и депрессивное поведение. Эти исследования на животных показывают, что FGF9 играет анксиогенную и продепрессантную роль в мозге грызунов [67, 68].

FGF21, наряду с регулирующей способностью метаболизма глюкозы и липидов, обладает сильным нейропротекторным эффектом и действует как медиатор некоторых стабилизаторов настроения. В недавнем исследовании было обнаружено, что чем ниже уровень FGF21, тем тяжелее протекала депрессия [64, 69]. Было установлено, что фактор роста FGF22 связан с возникновением эпилепсии, рака, депрессии и других заболеваний. Экспериментальные данные подтвердили, что FGF22 участвует в формировании возбуждающих синапсов в нейронах гиппокампа [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание вышеописанное, можно сделать заключение, что нейротрофины обладают высокой физиологической активностью, обусловленной наличием нескольких групп связывания для разных клеточных рецепторов и регуляторной способностью к экспрессии других сигнальных молекул, а также способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, проявляя трофические, противовоспалительные, ростовые, медиаторные и эффекторные свойства.

В соответствии с нейротрофической гипотезой депрессии, важнейшую роль в патогенезе депрессивных расстройств играют нарушения механизмов поддержания нейрональной пластичности, регулируемой нейротрофическими факторами, в частности BDNF. Следует отметить, что количество и функция нейротрофических факторов изменяется под влиянием глюкокортикоидов посредством активации сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ,

и контролирующих транскрипцию генов, пролиферацию клеток, апоптоз и др. (MAPK/ERK), продукцию цитокинов, а также активность серотонинергической системы мозга. Во всех случаях прямые или опосредованные влияния на транскрипцию нейротрофических факторов, в частности BDNF, связаны с торможением фосфорилирования транскрипционного фактора CREB (cAMP-related element binding protein). Вместе с недостаточной нейротрофической функцией факторов роста отмечаются нарушения всех компонентов нейрогенеза (пролиферация, миграция, дифференцировка и выживание клеток). Дефицит нейротрофических факторов и нарушения со стороны нейрогенеза способствуют апоптозу, пластическим перестройкам в виде снижения выраженности шипикового аппарата, длины ветвления и выраженности дендритного дерева и уменьшения объема контролируемых структур, в частности гиппокампа [71].

Большое значение изучению механизмов развития депрессии в последнее время уделяется в связи с необходимостью разработок антидепрессивных лекарственных средств. Следует отметить, что большинство пациентов невосприимчивы к доступным терапевтическим препаратам, которые в основном действуют за счет повышения уровней моноаминов, серотонина и норадреналина в синаптической щели. Даже в тех случаях, когда антидепрессанты эффективны, обычно наблюдается задержка в несколько недель между началом лечения и исчезновением клинических симптомов. Кроме того, у многих из этих пациентов, у которых наблюдается ремиссия при терапии антидепрессантами, наблюдается рецидив депрессии после прекращения лечения. Все это определяют исследования, направленные на другие молекулярные мишени, помимо моноаминов, лежащих в основе депрессии. Как базовые, так и клинические данные указывают на то, что депрессия связана с несколькими структурными и нейрохимическими изменениями, при которых изменяются уровни нейротрофинов. Есть предположения, что антидепрессанты, а также другие терапевтические стратегии, способствуют восстановлению уровня нейротрофических факторов, предотвращая атрофию нейронов, обнаруживаемую в лимбических структурах у пациентов с депрессией и в поведенческих парадигмах при депрессии, которые регулируют настроение и когнитивные способности. Более того, хроническое лечение антидепрессантами усиливает нейрогенез гиппокампа у взрослых, что подтверждает идею о том, что это событие лежит в основе эффектов антидепрессантов.

На сегодняшний день механизмы возникновения депрессии, несмотря на широкую распространенность данной патологии, остаются в значительной степени неясными, сдерживая направленный поиск мишеней для разработки

эффективных средств терапии. Решение проблемы осложняется множественностью путей, вовлекаемых как в индукцию патологических состояний, так и в противодействие этой индукции, маскируя в итоге реальный вклад отдельной системы или конкретного фактора в патофизиологию заболевания. Выявленные нарушения нейротрофических факторов при депрессии делают целесообразным рассмотрение нейротрофинов как в качестве биомаркеров, так и терапевтических агентов при лечении депрессивных расстройств.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. А.Л. Ясенявская — сбор данных, написание текста, аналитическая обработка, подготовка черновика рукописи; А.А. Цибизова — сбор данных, оценка, обоснование, подготовка черновика рукописи; М.А. Самотруева — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McCarron R.M., Shapiro B., Rawles J., Luo J. Depression // *Ann. Intern. Med.* 2021. V. 174. № 5. P. ITC65.
2. Malhi G.S., Mann J.J. Depression // *Lancet*. 2018. V. 392. № 10161. P. 2299.
3. Левин О.С., Васенина Е.Е. Депрессия и снижение когнитивных функций у пожилых людей: причины и последствия // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119. № 7. С. 87.
4. Park C., Rosenblatt J.D., Brietzke E. et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. V. 102. P. 139.
5. Prévot T., Sibille E. Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders // *Mol. Psychiatry*. 2021. V. 26. № 1. P. 151.
6. Dudek K.A., Dion-Albert L., Lebel M. et al. Molecular adaptations of the blood-brain barrier promote stress resilience vs. depression // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020. V. 117. № 6. P. 3326.
7. Uiterwijk D., Stargatt R., Humphrey S. et al. The Relationship Between Cognitive Functioning and Symptoms of Depression, Anxiety, and Post-Traumatic Stress Disorder in Adults with a Traumatic Brain Injury: a Meta-Analysis // *Neuropsychol. Rev.* 2022. V. 32. № 4. P. 758.
8. Jaggar M., Fanibunda S.E., Ghosh S. et al. The Neurotrophic Hypothesis of Depression Revisited: New Insights and Therapeutic Implications / *Neurobiology of depression*. Academic Press, 2019. P. 43.
9. Levy M.J.F., Boule F., Steinbusch H.W. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression // *Psychopharmacology (Berl)*. 2018. V. 235. № 8. P. 2195.
10. Sahay A., Kale A., Joshi S. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development // *Neuropeptides*. 2020. V. 83. P. 102075.
11. Rowland T., Perry B.I., Upthegrove R. et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses // *Br. J. Psychiatry*. 2018. V. 213. № 3. P. 514.
12. Duman R.S., Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2012. V. 367. № 1601. P. 2475.
13. Yang T., Nie Z., Shu H. et al. The role of BDNF on neural plasticity in depression // *Front. Cell. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 82.
14. Levy Y.S., Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D. Therapeutic potential of neurotrophic factors in neurodegenerative diseases // *BioDrugs*. 2005. V. 19. № 2. P. 97.
15. Sahay A., Kale A., Joshi S. The role of neurotrophins in pregnancy and brain development of offspring // *Neuropeptides*. 2020. V. 83. P. 102075.
16. Xue Y., Liang H., Yang R. et al. The role of pro- and mature neurotrophins in the depression // *Behav. Brain Research*. 2021. V. 404. P. 113162.
17. Mondal A.C., Fatima M. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment // *Int. J. Neurosci.* 2019. V. 129. № 3. P. 283.
18. Sharma B. Neurochemical signaling in depression: the effect of targeted pharmaceuticals // *Modern Drug Therapy*. 2023. V. 18. № 1. P. 2.
19. Shi Y., Luan D., Song R., Zhang Z. Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020. V. 41. P. 40.
20. Koo J.W., Chaudhury D., Han M.H., Nestler E.J. Role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in depression // *Biol. Psychiatry*. 2019. V. 86. № 10. P. 738.
21. Duman R.S., Deyama S., Fogaça M.V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants // *Eur. J. Neurosci.* 2021. V. 53. № 1. P. 126.
22. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 20. P. 7777.
23. Arosio B., Guerini F.R., Voshaar R.C.O., Aprahamian I. Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: do we have a translational perspective? // *Front. Behav. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 626906.

24. *Rana T., Behl T., Sehgal A. et al.* Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression // *J. Mol. Neurosci.* 2021. V. 71. № 10. P. 2008.
25. *De Miranda A.S., De Barros J.L.V.M., Teixeira A.L.* Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety? // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2020. V. 24. № 12. P. 1225.
26. *Wysokiński A.* Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) in depressed patients with schizophrenia // *Nord. J. Psychiatry.* 2016. V. 70. № 4. P. 267.
27. *Arabska J., Łucka A., Strzelecki D., Wysokiński A.* In schizophrenia serum level of neurotrophin-3 (NT-3) is increased only if depressive symptoms are present // *Neurosci. Lett.* 2018. V. 684. P. 152.
28. *Valvassori S.S., Mariot E., Varela R.B. et al.* The role of neurotrophic factors in manic-, anxious-and depressive-like behaviors induced by amphetamine sensitization: Implications to the animal model of bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* 2019. V. 245. P. 1106.
29. *Zhang K., Yang C., Chang L. et al.* Essential role of microglial transforming growth factor- β 1 in antidepressant actions of (R)-ketamine and the novel antidepressant TGF- β 1 // *Transl. Psychiatry.* 2020. V. 10. № 1. P. 32.
30. *Mitra S., Werner C., Dietz D.M.* Neuroadaptations and TGF- β signaling: emerging role in models of neuropsychiatric disorders // *Mol. Psychiatry.* 2022. V. 27. № 1. P. 296.
31. *Kriegelstein K., Zheng F., Unsicker K., Alzheimer C.* More than being protective: functional roles for TGF- β /activin signaling pathways at central synapses // *Trends Neurosci.* 2011. V. 34. № 8. P. 421.
32. *Tunc-Ozcan E., Brooker S.M., Bonds J.A. et al.* Hippocampal BMP signaling as a common pathway for antidepressant action // *Cell. Mol. Life Sci.* 2022. V. 79. № 1. P. 31.
33. *Mori M., Murata Y., Tsuchihashi M. et al.* Continuous psychosocial stress stimulates BMP signaling in dorsal hippocampus concomitant with anxiety-like behavior associated with differential modulation of cell proliferation and neurogenesis // *Behav. Brain Res.* 2020. V. 392. P. 112711.
34. *Kageyama K., Nemoto T.* Molecular Mechanisms Underlying Stress Response and Resilience // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 16. P. 9007.
35. *Zinchuk M.S., Guekht A.B., Druzhkova T.A. et al.* Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in blood serum and lacrimal fluid of patients with a current depressive episode // *J. Affect. Disord.* 2022. V. 318. P. 409.
36. *Liu X., Li P., Ma X. et al.* Association between plasma levels of BDNF and GDNF and the diagnosis, treatment response in first-episode MDD // *J. Affect. Disord.* 2022. V. 315. P. 190.
37. *Bilgiç A., Çelikkol Sadıç Ç., Kılınç İ., Akça Ö.F.* Exploring the association between depression, suicidality and serum neurotrophin levels in adolescents // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2020. V. 24. № 2. P. 143.
38. *Moreira F.P., Wiener C.D., Jansen K. et al.* Serum GDNF levels and anxiety disorders in a population-based study of young adults // *Clin. Chim. Acta.* 2018. V. 485. P. 21.
39. *Castrén E., Monteggia L.M.* Neurotrophic factor of the brain, signaling depression and antidepressant action // *Biol. Psychiatry.* 2021. V. 90. № 2. P. 128.
40. *Любин Г.С.* Депрессия и антидепрессанты // *Медицинские новости.* 2019. № 8. С. 8.
41. *Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А.* Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний // *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* 2016. № 4. С. 72.
42. *Jia C., Brown R.W., Malone H.M. et al.* Ciliary neurotrophic factor is a key sex-specific regulator of depressive-like behavior in mice // *Psychoneuroendocrinology.* 2019. V. 100. P. 96.
43. *Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А. и др.* Нейротрофический фактор головного мозга и цилиарный нейротрофический фактор у пациентов с депрессией // *Нейрохимия.* 2020. Т. 37. № 2. С. 188.
44. *Kin K., Yasuhara T., Kameda M. et al.* Cell encapsulation enhances antidepressant effect of the mesenchymal stem cells and counteracts depressive-like behavior of treatment-resistant depressed rats // *Mol. Psychiatry.* 2020. V. 25. № 6. P. 1202.
45. *Roe C.* Unwrapping Neurotrophic Cytokines and Histone Modification // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017. V. 37. № 1. P. 1.
46. *Takahashi K., Kurokawa K., Hong L. et al.* Antidepressant effects of *Enterococcus faecalis* 2001 through the regulation of prefrontal cortical myelination via the enhancement of CREB/BDNF and NF- κ B p65/LIF/STAT3 pathways in olfactory bulbectomized mice // *J. Psychiatr. Res.* 2022. V. 148. P. 137.
47. *Liu J., Wang Y.H., Li W. et al.* Structural and functional damage to the hippocampal neurovascular unit in diabetes-related depression // *Neural. Regen. Res.* 2019. V. 14. № 2. P. 289.
48. *Zhao D., Zeng Yu, Zhang T. et al.* GLSNN: A multi-layer neural network based on global feedback alignment and local plasticity of STDP // *Front. Comput. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 576841.
49. *Ting E.Y.C., Yang A.C., Tsai S.J.* Role of interleukin-6 in depressive disorder // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 6. P. 2194.
50. *Hodes G.E., Ménard C., Russo S.J.* Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment // *Neurobiol. Stress.* 2016. V. 4. P. 15.
51. *Smith K.J., Au B., Ollis L., Schmitz N.* The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: a systematic review and meta-analysis // *Exp. Gerontol.* 2018. V. 102. P. 109.
52. *Latchman D.S.* Cardiotrophin-1: a novel cytokine and its effects in the heart and other tissues // *Pharmacol. Ther.* 2000. V. 85. № 1. P. 29.

53. López-Yoldi M., Moreno-Aliaga M.J., Bustos M. Cardiotrophin-1: a multifaceted cytokine // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015. V. 26. № 5. P. 523.
54. Uemura A., Takizawa T., Ochiai W. et al. Cardiotrophin-like cytokine induces astrocyte differentiation of fetal neuroepithelial cells via activation of STAT3 // *Cytokine.* 2002. V. 18. № 1. P. 1.
55. Peng H., Sola A., Moore J., Wen T. Caspase inhibition by cardiotrophin-1 prevents neuronal death in vivo and in vitro // *J. Neurosci. Res.* 2010. V. 88. № 5. P. 1041.
56. Houben E., Hellings N., Broux B. Oncostatin M, an underestimated player in the central nervous system // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 1165.
57. Chen S.H., Benveniste E.N. Oncostatin M: a pleiotropic cytokine in the central nervous system // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004. V. 15. № 5. P. 379.
58. Chen M., Zhang L., Jiang Q. Peripheral IGF-1 in bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Palliat. Med.* 2020. V. 9. № 6. P. 4044.
59. Yang C., Sui G., Li D. et al. Exogenous IGF-1 alleviates depression-like behavior and hippocampal mitochondrial dysfunction in high-fat diet mice // *Physiol. Behav.* 2021. V. 229. P. 113236.
60. Mueller P.L., Pritchett C.E., Wiechman T.N. et al. Antidepressant-like effects of insulin and IGF-1 are mediated by IGF-1 receptors in the brain // *Brain Res. Bull.* 2018. V. 143. P. 27.
61. Mosiołek A., Mosiołek J., Jakima S. et al. Effects of antidepressant treatment on neurotrophic factors (BDNF and IGF-1) in patients with major depressive disorder (MDD) // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 15. P. 3377.
62. Deng Z., Deng S., Zhang M.R., Tang M.M. Fibroblast growth factors in depression // *Front. Pharmacol.* 2019. V. 10. P. 60.
63. Li A., Tian J., Yang J. et al. Expression of fibroblast growth factor 9 and its receptors in the dentate gyrus of hippocampus in poststroke depression rats // *Neuroreport.* 2021. V. 32. № 4. P. 321.
64. Wang X., Zhu L., Hu J. et al. FGF21 attenuated LPS-induced depressive-like behavior via inhibiting the inflammatory pathway // *Front. Pharmacol.* 2020. V. 11. P. 154.
65. Tang M.M., Lin W.J., Pan Y.Q., Li Y.C. Fibroblast growth factor 2 modulates hippocampal microglia activation in a neuroinflammation induced model of depression // *Front. Cell. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 255.
66. Hashioka S. Glia and Glial Growth Factors as New Therapeutic Targets in Neuropsychiatric Disorders // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2020. V. 19. № 7. P. 480.
67. Wang X.Q., Li W.H., Tang Y.H. et al. The correlation between adiponectin and FGF9 in depression disorder // *Brain Res.* 2020. V. 1729. P. 146596.
68. Guo J., Wang J., Sun W., Liu X. The advances of post-stroke depression: 2021 update // *J. Neurol.* 2022. V. 269. № 3. P. 1236.
69. Chang H.H., Chen P.S., Cheng Y.W. et al. FGF21 is associated with metabolic effects and treatment response in depressed bipolar II disorder patients treated with valproate // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018. V. 21. № 4. P. 319.
70. Williams A.J., Yee P., Smith M.C. et al. Deletion of Fibroblast Growth Factor 22 (FGF22) causes a depression-like phenotype in adult mice // *Behav. Brain Res.* 2016. V. 307. P. 11.
71. Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б. и др. Молекулярные и клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств // *Успехи физиологических наук.* 2014. Т. 45. № 2. С. 3.

REFERENCES

1. McCarron R.M., Shapiro B., Rawles J., Luo J. Depression // *Ann. Intern. Med.* 2021. V. 174. № 5. P. ITC65.
2. Malhi G.S., Mann J.J. Depression // *Lancet.* 2018. V. 392. № 10161. P. 2299.
3. Levin O.S., Vasenina E.E. [Depression and cognitive decline in elderly: causes and consequences] // *Zh. Nevrol. Psichiat. Im. S.S. Korsakova.* 2019. V. 119. № 7. P. 87.
4. Park C., Rosenblatt J.D., Brietzke E. et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. V. 102. P. 139.
5. Prévot T., Sibille E. Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders // *Mol. Psychiatry.* 2021. V. 26. № 1. P. 151.
6. Dudek K.A., Dion-Albert L., Lebel M. et al. Molecular adaptations of the blood-brain barrier promote stress resilience vs. depression // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020. V. 117. № 6. P. 3326.
7. Uiterwijk D., Stargatt R., Humphrey S. et al. The Relationship Between Cognitive Functioning and Symptoms of Depression, Anxiety, and Post-Traumatic Stress Disorder in Adults with a Traumatic Brain Injury: a Meta-Analysis // *Neuropsychol. Rev.* 2022. V. 32. № 4. P. 758.
8. Jaggar M., Fanibunda S.E., Ghosh S. et al. The Neurotrophic Hypothesis of Depression Revisited: New Insights and Therapeutic Implications / *Neurobiology of depression.* Academic Press, 2019. P. 43.
9. Levy M.J.F., Boule F., Steinbusch H.W. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression // *Psychopharmacology (Berl).* 2018. V. 235. № 8. P. 2195.
10. Sahay A., Kale A., Joshi S. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development // *Neuropeptides.* 2020. V. 83. P. 102075.
11. Rowland T., Perry B.I., Upthegrove R. et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses // *Br. J. Psychiatry.* 2018. V. 213. № 3. P. 514.

12. *Duman R.S., Li N.* A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2012. V. 367. № 1601. P. 2475.
13. *Yang T., Nie Z., Shu H. et al.* The role of BDNF on neural plasticity in depression // *Front. Cell. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 82.
14. *Levy Y.S., Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D.* Therapeutic potential of neurotrophic factors in neurodegenerative diseases // *BioDrugs.* 2005. V. 19. № 2. P. 97.
15. *Sahay A., Kale A., Joshi S.* The role of neurotrophins in pregnancy and brain development of offspring // *Neuropeptides.* 2020. V. 83. P. 102075.
16. *Xue Y., Liang H., Yang R. et al.* The role of pro-and mature neurotrophins in the depression // *Behav. Brain Research.* 2021. V. 404. P. 113162.
17. *Mondal A.C., Fatima M.* Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment // *Int. J. Neurosci.* 2019. V. 129. № 3. P. 283.
18. *Sharma B.* Neurochemical signaling in depression: the effect of targeted pharmaceuticals // *Modern Drug Therapy.* 2023. V. 18. № 1. P. 2.
19. *Shi Y., Luan D., Song R., Zhang Z.* Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020. V. 41. P. 40.
20. *Koo J.W., Chaudhury D., Han M.H., Nestler E.J.* Role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in depression // *Biol. Psychiatry.* 2019. V. 86. № 10. P. 738.
21. *Duman R.S., Deyama S., Fogaça M.V.* Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants // *Eur. J. Neurosci.* 2021. V. 53. № 1. P. 126.
22. *Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F.* Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 20. P. 7777.
23. *Arosio B., Guerini F.R., Voshaar R.C.O., Aprahamian I.* Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: do we have a translational perspective? // *Front. Behav. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 626906.
24. *Rana T., Behl T., Sehgal A. et al.* Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression // *J. Mol. Neurosci.* 2021. V. 71. № 10. P. 2008.
25. *De Miranda A.S., De Barros J.L.V.M., Teixeira A.L.* Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety? // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2020. V. 24. № 12. P. 1225.
26. *Wysokiński A.* Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) in depressed patients with schizophrenia // *Nord. J. Psychiatry.* 2016. V. 70. № 4. P. 267.
27. *Arabska J., Łucka A., Strzelecki D., Wysokiński A.* In schizophrenia serum level of neurotrophin-3 (NT-3) is increased only if depressive symptoms are present // *Neurosci. Lett.* 2018. V. 684. P. 152.
28. *Valvassori S.S., Mariot E., Varela R.B. et al.* The role of neurotrophic factors in manic-, anxious-and depressive-like behaviors induced by amphetamine sensitization: Implications to the animal model of bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* 2019. V. 245. P. 1106.
29. *Zhang K., Yang C., Chang L. et al.* Essential role of microglial transforming growth factor- β 1 in antidepressant actions of (R)-ketamine and the novel antidepressant TGF- β 1 // *Transl. Psychiatry.* 2020. V. 10. № 1. P. 32.
30. *Mitra S., Werner C., Dietz D.M.* Neuroadaptations and TGF- β signaling: emerging role in models of neuropsychiatric disorders // *Mol. Psychiatry.* 2022. V. 27. № 1. P. 296.
31. *Kriegelstein K., Zheng F., Unsicker K., Alzheimer C.* More than being protective: functional roles for TGF- β /activin signaling pathways at central synapses // *Trends Neurosci.* 2011. V. 34. № 8. P. 421.
32. *Tunc-Ozcan E., Brooker S.M., Bonds J.A. et al.* Hippocampal BMP signaling as a common pathway for antidepressant action // *Cell. Mol. Life Sci.* 2022. V. 79. № 1. P. 31.
33. *Mori M., Murata Y., Tsuchihashi M. et al.* Continuous psychosocial stress stimulates BMP signaling in dorsal hippocampus concomitant with anxiety-like behavior associated with differential modulation of cell proliferation and neurogenesis // *Behav. Brain Res.* 2020. V. 392. P. 112711.
34. *Kageyama K., Nemoto T.* Molecular Mechanisms Underlying Stress Response and Resilience // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 16. P. 9007.
35. *Zinchuk M.S., Guekht A.B., Druzhkova T.A. et al.* Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in blood serum and lacrimal fluid of patients with a current depressive episode // *J. Affect. Disord.* 2022. V. 318. P. 409.
36. *Liu X., Li P., Ma X. et al.* Association between plasma levels of BDNF and GDNF and the diagnosis, treatment response in first-episode MDD // *J. Affect. Disord.* 2022. V. 315. P. 190.
37. *Bilgiç A., Çelikkol Sadiç Ç., Kılınç İ., Akça Ö.F.* Exploring the association between depression, suicidality and serum neurotrophin levels in adolescents // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2020. V. 24. № 2. P. 143.
38. *Moreira F.P., Wiener C.D., Jansen K. et al.* Serum GDNF levels and anxiety disorders in a population-based study of young adults // *Clin. Chim. Acta.* 2018. V. 485. P. 21.
39. *Castrén E., Monteggia L.M.* Neurotrophic factor of the brain, signaling depression and antidepressant action // *Biol. Psychiatry.* 2021. V. 90. № 2. P. 128.
40. *Lyubin G.S.* [Depression and antidepressants] // *Meditsinskie Novosti.* 2019. № 8. P. 8.
41. *Rudnitskaya E.A., Kolosova N.G., Stefanova N.A.* [Brain neurotrophic supplementation in ontogenesis and during development of neurodegenerative dis-

- eases] // Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 16. Biologiya. 2016. № 4. P. 72.
42. *Jia C., Brown R.W., Malone H.M. et al.* Ciliary neurotrophic factor is a key sex-specific regulator of depressive-like behavior in mice // Psychoneuroendocrinology. 2019. V. 100. P. 96.
43. *Shpak A.A., Guekht A.B., Druzhkova T.A. et al.* Brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor in patients with depression // Neurochem. J. 2020. V. 14. № 2. P. 239.
44. *Kin K., Yasuhara T., Kameda M. et al.* Cell encapsulation enhances antidepressant effect of the mesenchymal stem cells and counteracts depressive-like behavior of treatment-resistant depressed rats // Mol. Psychiatry. 2020. V. 25. № 6. P. 1202.
45. *Roe C.* Unwrapping Neurotrophic Cytokines and Histone Modification // Cell. Mol. Neurobiol. 2017. V. 37. № 1. P. 1.
46. *Takahashi K., Kurokawa K., Hong L. et al.* Antidepressant effects of *Enterococcus faecalis* 2001 through the regulation of prefrontal cortical myelination via the enhancement of CREB/BDNF and NF- κ B p65/LIF/STAT3 pathways in olfactory bulbectomized mice // J. Psychiatr. Res. 2022. V. 148. P. 137.
47. *Liu J., Wang Y.H., Li W. et al.* Structural and functional damage to the hippocampal neurovascular unit in diabetes-related depression // Neural. Regen. Res. 2019. V. 14. № 2. P. 289.
48. *Zhao D., Zeng Yu, Zhang T. et al.* GLSNN: A multi-layer neural network based on global feedback alignment and local plasticity of STDP // Front. Comput. Neurosci. 2020. V. 14. P. 576841.
49. *Ting E.Y.C., Yang A.C., Tsai S.J.* Role of interleukin-6 in depressive disorder // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 6. P. 2194.
50. *Hodes G.E., Ménard C., Russo S.J.* Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment // Neurobiol. Stress. 2016. V. 4. P. 15.
51. *Smith K.J., Au B., Ollis L., Schmitz N.* The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: a systematic review and meta-analysis // Exp. Gerontol. 2018. V. 102. P. 109.
52. *Latchman D.S.* Cardiotrophin-1: a novel cytokine and its effects in the heart and other tissues // Pharmacol. Ther. 2000. V. 85. № 1. P. 29.
53. *López-Yoldi M., Moreno-Aliaga M.J., Bustos M.* Cardiotrophin-1: a multifaceted cytokine // Cytokine Growth Factor Rev. 2015. V. 26. № 5. P. 523.
54. *Uemura A., Takizawa T., Ochiai W. et al.* Cardiotrophin-like cytokine induces astrocyte differentiation of fetal neuroepithelial cells via activation of STAT3 // Cytokine. 2002. V. 18. № 1. P. 1.
55. *Peng H., Sola A., Moore J., Wen T.* Caspase inhibition by cardiotrophin-1 prevents neuronal death in vivo and in vitro // J. Neurosci. Res. 2010. V. 88. № 5. P. 1041.
56. *Houben E., Hellings N., Broux B.* Oncostatin M, an underestimated player in the central nervous system // Front. Immunol. 2019. V. 10. P. 1165.
57. *Chen S.H., Benveniste E.N.* Oncostatin M: a pleiotropic cytokine in the central nervous system // Cytokine Growth Factor Rev. 2004. V. 15. № 5. P. 379.
58. *Chen M., Zhang L., Jiang Q.* Peripheral IGF-1 in bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // Ann. Palliat. Med. 2020. V. 9. № 6. P. 4044.
59. *Yang C., Sui G., Li D. et al.* Exogenous IGF-1 alleviates depression-like behavior and hippocampal mitochondrial dysfunction in high-fat diet mice // Physiol. Behav. 2021. V. 229. P. 113236.
60. *Mueller P.L., Pritchett C.E., Wiechman T.N. et al.* Antidepressant-like effects of insulin and IGF-1 are mediated by IGF-1 receptors in the brain // Brain Res. Bull. 2018. V. 143. P. 27.
61. *Mosiółek A., Mosiółek J., Jakima S. et al.* Effects of antidepressant treatment on neurotrophic factors (BDNF and IGF-1) in patients with major depressive disorder (MDD) // J. Clin. Med. 2021. V. 10. № 15. P. 3377.
62. *Deng Z., Deng S., Zhang M.R., Tang M.M.* Fibroblast growth factors in depression // Front. Pharmacol. 2019. V. 10. P. 60.
63. *Li A., Tian J., Yang J. et al.* Expression of fibroblast growth factor 9 and its receptors in the dentate gyrus of hippocampus in poststroke depression rats // Neuroreport. 2021. V. 32. № 4. P. 321.
64. *Wang X., Zhu L., Hu J. et al.* FGF21 attenuated LPS-induced depressive-like behavior via inhibiting the inflammatory pathway // Front. Pharmacol. 2020. V. 11. P. 154.
65. *Tang M.M., Lin W.J., Pan Y.Q., Li Y.C.* Fibroblast growth factor 2 modulates hippocampal microglia activation in a neuroinflammation induced model of depression // Front. Cell. Neurosci. 2018. V. 12. P. 255.
66. *Hashioka S.* Glia and Glial Growth Factors as New Therapeutic Targets in Neuropsychiatric Disorders // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2020. V. 19. № 7. P. 480.
67. *Wang X.Q., Li W.H., Tang Y.H. et al.* The correlation between adiponectin and FGF9 in depression disorder // Brain Res. 2020. V. 1729. P. 146596.
68. *Guo J., Wang J., Sun W., Liu X.* The advances of post-stroke depression: 2021 update // J. Neurol. 2022. V. 269. № 3. P. 1236.
69. *Chang H.H., Chen P.S., Cheng Y.W. et al.* FGF21 is associated with metabolic effects and treatment response in depressed bipolar II disorder patients treated with valproate // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2018. V. 21. № 4. P. 319.
70. *Williams A.J., Yee P., Smith M.C. et al.* Deletion of Fibroblast Growth Factor 22 (FGF22) causes a depression-like phenotype in adult mice // Behav. Brain Res. 2016. V. 307. P. 11.
71. *Grigor'ian G.A., Dygalo N.N., Gekht A.B. et al.* [Molecular and cellular mechanisms of depression. Role of glucocorticoids, cytokines, neurotransmitters, and trophic factors in genesis of depressive disorders] // Usp. Fiziol. Nauk. 2014. V. 45. № 2. P. 3.

Neurotrophic Hypothesis of Development of Depression

A. L. Yasenyavskaya^{a, *}, A. A. Tsibizova^a, M. A. Samotrueva^a

^a*Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia*

^{*}*E-mail: yasen_9@mail.ru.*

Currently, depression is a widespread mental disorder in modern society and is associated with significant impairments in the quality of life of patients. The review examines the main representatives of neurotrophic factors belonging to various families, in particular nerve growth factor, transforming growth factor beta, neurokinins and non-neuronal factors. Neurotrophins, being large polypeptides, play an integrative role, fulfilling the signaling mission of intermediaries in a wide range of physiological processes. At the moment, a large number of studies have been carried out in order to understand the interaction between factors of various directions, including biological, psychological and environmental factors that determine the etiopathogenesis of this pathology. Based on the data obtained, one of the main hypotheses for the development of depression is considered - neurotrophic, which most fully explains the emerging pathogenetic changes. According to this hypothesis, the leading role in the etiology of depression is played by neurotrophic factors that ensure the maintenance of normal neuron-glial interaction, the processes of neurogenesis, angiogenesis, and synaptic plasticity. Neurotrophins have a high physiological activity due to the presence of several binding groups for different cell receptors and the regulatory ability to express other signaling molecules, the ability to penetrate the blood-brain barrier, showing trophic, anti-inflammatory, growth, mediator and effector properties. To date, the mechanisms of the onset of depression, despite the widespread prevalence of this pathology, remain largely unclear, hindering a directed search for targets for the development of effective therapy. The revealed disorders of neurotrophic factors in depression make it reasonable to consider neurotrophins as therapeutic agents in a multitarget approach to the treatment of depressive disorders.

Keywords: depression, neurodegenerative changes, neurotrophins, neurotrophic theory.