

Шишигин Д.В., Николаева Т.Я., Таппахов А.А.

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ ДЕПРЕССИЯ: СОВРЕМЕННАЯ ТОЧКА ЗРЕНИЯ НА ЭТИОЛОГИЮ, ГЕНЕТИКУ И ПАТОГЕНЕЗ**ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, 58**

Резюме. Инвалидность после инсульта обусловлена не только двигательной, речевой и другой очаговой неврологической симптоматикой, но и нервно-психическими нарушениями. Хотя стойкая утрата трудоспособности часто связана с выраженными когнитивными нарушениями, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) также являются распространенным и значимым последствием инсульта. ТДР могут возникать в различные периоды после ОНМК и негативно влияют на реабилитацию, лечение сопутствующих заболеваний и прогноз. Постинсультная депрессия (ПД) затрудняет эффективность реабилитационных мероприятий, уменьшает эффективность лечения сопутствующих заболеваний, утяжеляет и повышает смертность. В статье рассмотрены современные представления о распространенности, этиологии, патогенезе и генетике ПД по данным научной литературы. В патогенезе депрессии важное место занимает обмен биогенных аминов, поэтому особое внимание уделено генетическим факторам нарушения обмена серотонина и его роли в развитии ТДР. В качестве возможных маркеров высокого риска развития депрессии рассмотрены провоспалительные цитокины. В литературе исследования по постинсультной тревоге (ПТ) немногочисленны, особенно по сочетанию ПТ и ПД. Вместе с тем, наличие у пациента с ПД тревоги увеличивает ее продолжительность, степень тяжести, а также значительно снижает эффективность реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: инсульт, депрессия, тревожно-депрессивные расстройства, серотонин, полиморфизм гена SLC6A4, полиморфизм Val66Met гена BDNF

Shishigin D.V., Nikolaeva T.Ya., Tappakhov A.A.

POST-STROKE DEPRESSIVE DISORDERS: A CONTEMPORARY PERSPECTIVE ON ETIOLOGY, GENETICS AND PATHOGENESIS**North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, 58 Belinskogo st., Yakutsk, Russia, 677000**

Abstract. Disability after stroke is caused not only by motor, speech, and other focal neurological symptoms but also by neuropsychiatric disorders. Post-stroke depression (PSD) complicates the effectiveness of rehabilitation measures, reduces the efficacy of treatment for concomitant diseases, exacerbates and increases mortality. This article reviews contemporary perspectives on the prevalence, etiology, pathogenesis, and genetics of post-stroke depression based on scientific literature. The pathogenesis of depression is significantly influenced by the metabolism of biogenic amines, thus particular attention is paid to genetic factors of serotonin metabolism disorders and its role in the development of ADD. Pro-inflammatory cytokines are considered as potential markers of high risk for depression development. Literature on post-stroke anxiety (PSA) is scarce, especially regarding the combination of PSA and PSD. However, the presence of anxiety in patients with PSD prolongs its duration, increases its severity, and significantly reduces the effectiveness of rehabilitation measures.

Keywords: stroke, depression, anxiety-depressive disorders, serotonin, SLC6A4 gene polymorphism, Val66Met polymorphism of the BDNF gene

По данным ВОЗ, ежегодно наблюдается около 15 миллионов случаев инсульта в мире, а в России заболеваемость составляет в среднем более 400 тысяч в год [1]. Инвалидизация после инсульта наблюдается примерно у 40% пациентов [2]. Важно отметить, что постинсультные тревожно-

депрессивные расстройства существенно влияют на тяжесть симптомов инсульта и процесс реабилитации. Согласно оценкам, постинсультная депрессия (ПД) встречается у значительной части пациентов, перенесших инсульт, усугубляя их инвалидизацию и снижая качество жизни. Для понимания масштаба проблемы стоит упомянуть, что депрессией в целом страдают около 3,8% населения мира, а среди лиц старше 60 лет этот показатель составляет 5,7% (около 280 миллионов человек) [3]. Таким образом, учитывая высокую распространенность инсульта и депрессии в целом, проблема постинсультной депрессии приобретает особую социальную значимость.

Тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) при инсульте являются мультифакториальными осложнениями, где имеет место как реакция пациента на само заболевание, так и связь депрессии и тревоги, возникающая вследствие органических и функциональных изменений головного мозга [8].

Депрессивные расстройства являются наиболее распространенным видом психических нарушений, возникающих после инсульта и наблюдаются у 25–79% пациентов [3]. По тяжести преобладает постинсультная депрессия (ПД) легкой степени (77%), у 20% пациентов наблюдается депрессия средней тяжести и в менее чем 3% случаев депрессия достигает тяжелой степени («большая депрессия») [4]. Отдельно различными авторами отмечается проблема анозогнозии, когда пациенты игнорируют имеющиеся симптомы и не обращаются за медицинской помощью. Это в итоге приводит к занижению статистических показателей депрессии и тревоги при инсульте [5].

Депрессия проявляется снижением настроения, утратой интересов и удовольствия от любой деятельности (ангедония), повышенной утомляемостью, а также широким спектром других признаков, включая снижение концентрации внимания, нарушения сна, пессимистическое видение будущего и т. д. [6]. Симптомы ПД могут развиваться как в течение первых 30 дней (около 30% больных), так и через несколько месяцев после инсульта и сохраняться годами. При этом на протяжении всего периода существования симптомов их выраженность может меняться [7]. При этом ранние ПД, возникшие в первые 3 месяца после инсульта, чаще наблюдаются у женщин, а поздние – у мужчин [8]. Особенностью ПД является уменьшение ее выраженности через 3–5 лет в большинстве случаев [2]. Тем не менее, ПД повышает смертность более чем в 3 раза в течение следующих 10 лет по сравнению с пациентами без признаков депрессии [9]. По данным некоторых авторов, своевременная диагностика и лечение ПД может предотвратить до 11% повторных инсультов [12].

Сложность диагностики ТДР при инсульте, в первую очередь, обусловлена сопутствующей очаговой неврологической симптоматикой – речевыми нарушениями, бульбарным и псевдобульбарным синдромами, а также апатией при поражении правого полушария [8].

Также стоит отметить, что некоторые исследования в области влияния различных факторов на развитие ТДР при инсульте могут быть противоречивы. Это возможно из-за применения различных методов исследования, включая трудности их диагностики, вариативность типов инсультов, использование различных методов оценки депрессивного синдрома, ведение без врачей-психиатров и другие факторы [11].

Этиология и патогенез постинсультной тревоги и депрессии носит сложный характер. Долгое время считалось, что причиной является реакция пациента на болезнь и инвалидизацию от инсульта [9]. На сегодняшний день установлено, что нозогенные (или психические) факторы не являются единственной причиной развития постинсультной депрессии; существуют также органические причины, способствующие этому состоянию [8]. Согласно данным исследований, пациенты, находящиеся в ортопедических отделениях, значительно реже сталкиваются с депрессией в сравнении с пациентами после инсульта при аналогичной степени двигательных нарушений (10% и 45% соответственно). Это может указывать на роль поражения отдельных участков мозга в развитии постинсультной депрессии [7].

Отдельными факторами риска развития ПД являются гендерные различия (чаще страдают женщины, у мужчин риск развития ПД сильно зависит от степени инвалидизации и социальной дезадаптации), психические и когнитивные нарушения в анамнезе, а также высокий уровень образования и возраст до 70 лет [2].

Локализация очага инсульта и ПД. Исследователи отмечают, что депрессия при инсульте связана с

локализацией очага поражения в лобной доле и базальных ганглиях левого полушария. При этом депрессия при поражении левого полушария развивается раньше и часто сочетается с тревогой [13]. Изолированное тревожное расстройство, по литературным данным, больше связано с поражением правого полушария [14]. Развитие ТДР при поражении головного мозга объясняется дисфункцией определенных областей мозга, ответственных за трансмиссию биогенных аминов [15].

Патогенез постинсультной депрессии не до конца ясен и в настоящее время рассматривается несколько основных механизмов (рис. 1). Отмечается ключевая роль нарушения серотонинергической и норадренергической систем [7]. Различные исследования указывают на полушарную асимметрию уровня биогенных аминов: большее содержание норадреналина и серотонина обнаруживается в правой гемисфере головного мозга, в то время как дофамина – в левом [16]. Нарушение обмена этими биогенными аминами при инсульте обусловлено повреждением нервных волокон и определенных ядер. Например, поражение лобной доли и базальных ядер влечет за собой повреждение медиального переднемозгового пучка, соединяющего норадренергические и серотонинергические ядра ствола мозга и кору лобной доли. Было замечено, что близость поражения к коре лобной доли коррелирует с тяжестью депрессии [13].

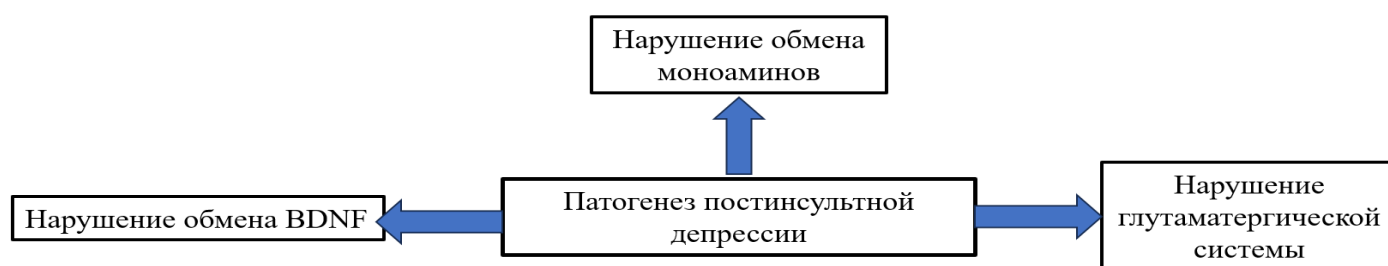


Рисунок 1. Схема некоторых патогенетических механизмов развития ПД [17]

С точки зрения нарушения биохимических процессов, депрессия может быть обусловлена нарушением обмена одновременно нескольких видов веществ в организме. В зависимости от их вида выделяют несколько разных гипотез: моноаминовую, глутаматную, глюкокортикоидную, нейротрофическую и другие [18]. Ниже мы рассмотрим подробнее роль биогенных аминов и BDNF в развитии депрессии.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, далее – 5-НТ) является биогенным амином и играет важную роль в качестве нейромедиатора и гормона в различных участках организма. До 90% серотонина синтезируется преимущественно в энтерохромафинных клетках желудочно-кишечного тракта и участвует в регуляции переработки пищи в желудке, моторике кишечника и обмене анионов [19]. Синтез серотонина происходит в серотонинергических нейронах из аминокислоты триптофана, который поступает в основном через пищу. Серотонинергические ядра расположены преимущественно в ядрах шва продолговатого мозга, через которые проходят восходящие и нисходящие серотонинергические волокна [19]. Серотонинергическая система в ЦНС регулирует функции терморегуляции, аппетита, циклов сна и бодрствования, поведения, тонуса мышц, а также восприятия боли путем ее связей с передним мозгом, мозжечком и стволом. Также серотонин играет важную роль в регуляции мозгового кровообращения, а также, через серотонинергические связи, ингибирует норадренергическую систему и вентральную область, где расположены адренергические и дофаминергические ядра. Известно, что серотонинергическая и норадренергическая системы оказывают друг на друга антагонистическое воздействие: при повышении секреции норадреналина снижается уровень серотонина [20].

На основе результатов исследований на животных и людях выдвинута гипотеза о том, что серотонин представляет собой потенциальный маркер для прогнозирования исходов при инсульте. Повышение уровня серотонина способно влиять на возбудимость моторной коры и способствовать к восстановлению двигательных функций [21]. Кроме того, выявлена связь уровня серотонина со степенью агрегации тромбоцитов и регуляции тонуса сосудов, включая сосуды головного мозга. В связи с этим селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые увеличивают

содержание серотонина в синаптическом промежутке, блокируя обратный захват 5-НТ селективно через транспортер серотонина, могут способствовать нейрогенезу, снижению объема инфаркта и, таким образом, улучшению функционального восстановления, хотя некоторые недавние исследования вызывают некоторые споры в этом вопросе [22].

В регуляции поведения участвует одновременно несколько типов рецепторов серотонина, при этом один тип рецептора может вырабатываться в нескольких отделах головного мозга и модулировать разные типы поведенческого процесса. Например, развитие тревожного синдрома происходит при участии 5-НТ_{1A}- и 5-НТ_{2C} рецепторов серотонина, при этом 5-НТ_{2C} дополнительно участвует в регуляции аппетита, настроения и сексуального поведения [23]. Исследования в области патофизиологии психических расстройств показали, что снижение биодоступности серотонина в центральной нервной системе приводит к развитию депрессии, мании и тревожных расстройств [19].

У больных с депрессией (в том числе постинсультной) часто выявляются изменения в гене, ответственном за транспорт серотонина [24]. Ген *SLC6A4* отвечает за выработку белка (транспортер серотонина, 5-НТТ), который обеспечивает обратный захват серотонина из синаптической щели в везикулы [22]. С ПД ассоциирован s/s полиморфизм (короткий аллельный полиморфизм) области гена, связанной с переносчиком серотонина (5HTTLPR), и варьирующие по числу tandemные повторы (VNTR) гена *SLC6A4* [24]. Мутации гена *SLC6A4* приводят к снижению экспрессии транспортера серотонина. Клинически данная мутация ассоциирована с депрессией, тревожным синдромом, сезонным аффективным расстройством, склонностью к суициду. Например, полиморфизм rs3813034 в области 3'UTR гена *SLC6A4*, приводящий к снижению экспрессии этого гена в среднем мозге, гипоталамусе и височной доле, связан с возникновением панических атак [26].

Мутации, ассоциированные с различными заболеваниями, были найдены практически во всех экзонах гена *SLC6A4* (более 100 полиморфизмов), большинство из которых клинически проявлены поведенческими изменениями. Более 20 мутаций имеют патогенный характер и связаны с различными заболеваниями. Наиболее известный полиморфизм гена *SLC6A4* находится в промоторной области и состоит из 16 повторяющихся элементов. Чаще всего это вставки или делеции размером 44 пар нуклеотидов, которые включают 6–8 повторяющихся элементов [27].

По данным исследований краткосрочных исходов при инсульте, полиморфизм гена *SLC6A4* может влиять на терапевтический ответ лечения антидепрессантами. Так, у пациентов с полиморфизмом STin 12/10, приводящим к снижению экспрессии белка-транспортера серотонина (5-НТТ), отмечается лучший ответ на СИОЗС, чем у носителей полиморфизма STin 12/12 (который приводит, напротив, к повышенной экспрессии белка-транспортера) [22].

Нейротрофины – это группа белков, которые контролируют пролиферацию, дифференцировку, жизнедеятельность и апоптоз нейронов, что является основным механизмом нейрональной пластичности [28]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) – это самый изученный медиатор из группы нейротрофинов, который синтезируется в нейронах и глиальных клетках, секретируется в синаптическую щель и играет ключевую роль в выживании и восстановлении нейронов [29]. Вместе с другим нейротрофином – NCF (фактор роста нервов) – BDNF обеспечивают пластичность дофаминергических и серотонинергических нейронов. Благодаря BDNF происходит замедление апоптоза путем снижения активности BCL-2 (белок-регулятор митохондриального пути апоптоза), содержания внутриклеточного кальция, активности фактора некроза опухоли, также BDNF оказывает антиоксидантное действие, усиливает регенерацию нейронов, стимулирует синаптогенез. С помощью нейротрофинов и стволовых клеток обеспечивается нейрогенез в зубчатой извилине, гиппокампе и в субвентрикулярной зоне боковых желудочков мозга. Это свидетельствует о большой роли BDNF в сохранении когнитивной деятельности и восстановлении различных функций мозга после перенесенных стрессом повреждений (в том числе и при инсульте) [6, 18, 29].

Согласно нейротрофиновой гипотезе, депрессия связана с уменьшением продукции в нервной системе нейротрофинов, в частности BDNF, что приводит к снижению синаптической пластичности в гиппокампе и префронтальной коре, что в итоге ведет к структурным нарушениям головного мозга

(например, сочетанию гипертрофии и повышения BDNF в миндалевидном теле и гипотрофии и снижения количества BDNF в гиппокампе) [18]. Это, в свою очередь, ведет к снижению способности формировать эффективный ответ на воздействие стрессов [30]. Исследования, проведенные на мышах со сниженным уровнем BDNF, показали, что реакция на различные стрессы была более эффективной в группе, которой напрямую вводили BDNF в гиппокамп, в то время как у мышей с нокаутом по гену BDNF время восстановления после стрессовых нагрузок было удлинено, и предрасположенность к депрессии увеличена [31].

Отмечена связь полиморфизма Val66Met гена *BDNF*, при которой снижается выработка и секреция BDNF в нейронах, с различными психоневрологическими заболеваниями. Так, некоторые авторы связывают полиморфизм Val66Met с тревожно-депрессивными расстройствами, биполярным аффективным расстройством, болезнями Альцгеймера и Паркинсона [27]. Тем не менее, некоторые авторы считают, что депрессия не связана с различными вариациями гена BDNF [32].

Прием антидепрессантов в течение 6 недель устранял дефицит BDNF в гиппокампе и префронтальной зоне у экспериментальных животных. Также исследователями отмечено, что пациенты с генотипом Val/Val имеют лучший ответ на терапию СИОЗС по сравнению с пациентами, имеющими аллель Met. У последних был выше ответ на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и трициклическими антидепрессантами [33].

С учетом вышеизложенных данных, BDNF может служить если не биомаркером ТДР, то маркером снижения нейрональной пластичности, которое может сопровождать психические заболевания [18].

Согласно **глутаматной теории депрессии**, аномальное увеличение глутамата при повреждении клеток головного мозга при ишемическом инсульте вызывает ремоделирование дендритов, потерю глии и изменения цитоархитектоники коры головного мозга. Эти изменения связаны со стрессом и депрессией [34]. Дополнительные исследования показали, что поражение ядра шатра мозжечка влияют на его глутаматергические и ГАМКергические пути нейронов, что приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и др.). Это может ускорить развитие постинсультной депрессии путем подавления синтеза серотонина [35].

При ПД повышается содержание **провоспалительных цитокинов**, что приводит к снижению содержания серотонина в различных участках головного мозга (например, в префронтальной коре, базальных ганглиях, лимбической области) [5]. Роль повышенного уровня цитокинов при ПД заключается в том, что активация микроглии вызывает дисбаланс цитокинов (увеличение провоспалительных и/или снижение противовоспалительных), что, в свою очередь, приводит к дизрегуляции фермента индоламин-2,3-диоксигеназы. Это, в свою очередь, ускоряет метаболизм триптофана, который приводит к снижению уровня серотонина и развитию депрессии [2].

Также дополнительно авторами отмечаются **лекарственно индуцированные депрессии** [9]. Известно, что существуют лекарственные препараты, которые могут усиливать (а иногда вызывать) депрессию путем вторичного снижения биогенных аминов. К таким препаратам относятся антигипертензивные (например, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), нестероидные противовоспалительные средства, некоторые антибиотики, противопаркинсонические (такие как леводопа, амантадины, бромокриптин) и психотропные препараты, глюкокортикостероиды, оральные контрацептивы и другие [5].

Заключение. Постинсультная депрессия является актуальным вопросом для современной ангионеврологии, особенно учитывая, что инсульт представляет собой одну из главных причин смертности и инвалидизации населения, а также увеличение случаев инсультов у молодых людей, которые больше подвержены постинсультным тревожно-депрессивным расстройствам. Эффективная диагностика и своевременная терапия ПД могли бы значительно повысить качество жизни пациентов, эффективность реабилитационных мероприятий, снизить риск повторных инсультов, а также тяжесть сопутствующих заболеваний и смертность как в раннем, так и позднем реабилитационных периодах.

Сведения о вкладе авторов.

Шишигин Д.В. – 50% (обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, техническое

редактирование текста статьи).

Николаева Т.Я. – 25% (техническое редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Таппахов А.А. – 25% (техническое редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Финансирование данной работы не проводилось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.24 – Неврология;

3.1.17 – Психиатрия и наркология.

Список литературы:

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и соавт. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. 1. Под ред. Н.Н. Яхно. М. Медицина. 2005. 232–303.
2. Gaete, J.M., Bogousslavsky, J. Post-stroke depression. Expert Rev. Neurother. 2008. 8 (1). 75–92 DOI 10.1586/14737175.8.1.75
3. Аведисова А.С., Захарова К.В., Гаскин В.В., Самотаева И.С., Аркуша И.А. Апатическая депрессия в пожилом возрасте кинические и нейровизуализационные характеристики. Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. М. 2017. 7–17.
4. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и соавт. Ишемический инсульт. Неврология, национальное руководство. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.И., Скворцовой В.И. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 593–615.
5. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Вопросы диагностики и лечения. Нервные болезни. 2015. (3). 30–34.
6. 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. 129 (3). 283–96. DOI 10.1080/00207454.2018.1527328.
7. Kanner A.M. Depression in Neurological Disorders. Cambridge: Lundbeck Institute. 2005. 170.
8. Филатова Е.Г. Постинсультная депрессия. Медицинский совет. 1S. 2017. 47–51.
9. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Медицинский совет. 2012. (4). 12–16.
10. Kuptniratsaikul V., Kovindha A., Dajpratham P. Main outcomes of stroke rehabilitation: a multi-centre study in Thailand. J Rehabil Med. 2009. 41 (1). 54–58. DOI 10.2340/16501977-0288.
11. Петрова Е.А., Савина М.А., Георгиевская Н.А. и соавт. Постинсультные аффективные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии. 2011. 111 (10). 12–17.
12. Михайлов В.А., Дружинин А.К., Шова Н.И. Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2018. (1). 115–119.
13. Robinson R.G. The clinical neuropsychiatry of stroke. Cognitive, Behavioral and Emotional Disorders following Vascular Brain Injury. Second edition. Cambridge. 2006. 317–354.
14. Thorlund K., Druyts E., Wu P. et al. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2015. 63. 1002–1009.
15. Terroni, L., Amaro Jr., E., Iosifescu, D.V. et al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study. World J. Biol. Psychiatry. 2011. 12 (7). 539–548.
16. Луценко В.К. Пептиды и синапсы: механизмы регуляции ЦНС. М. Знание. 1986. 63.
17. Frank D., Gruenbaum B.F., Zlotnik A. et al. Pathophysiology and Current Drug Treatments for Post-

- Stroke Depression: A Review. *Int J Mol Sci.* 2022. 23 (23). DOI: 10.3390/ijms232315114.
18. Шепелева И.И., Чехонин И.В., Чернышева А.А. и соавт. Роль мозгового нейротрофического фактора в патогенезе депрессивных расстройств. *Молекулярная медицина.* 2021. 19 (3). 8–16. DOI 10.29296/24999490-2021-03-02.
 19. Каркусова М.Д. Биологические эффекты серотонина (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2022. (6). DOI 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12.
 20. Franciscangeli J., Karamchandani K., Powell M. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2019. 20 (9). 2288. DOI: 10.3390/ijms2009228.
 21. Devlin A.M., Brain U., Austin J. et al. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. *PLoS One.* 2010. 5(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0012201.
 22. Kang H.J., Lee E.H., Kim J.W. et al. Association of SLC6A4 methylation with long term outcomes after stroke: focus on the interaction with suicidal ideation. *Scientific Reports.* 2021. 11(2710). DOI: 10.1038/s41598-021-81854-9.
 23. Bamanan O.A., AlKhalili Y. Physiology, Serotonin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2023 Jul 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>.
 24. Ramasubbu R., Tobias R., Buchan A.M. et al. Serotonin transporter gen promoter region polymorphism associated with post-stroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006. 18. 96–9.
 25. Sarkar A., Sarmah D., Datta A. et al. Post-stroke depression: Chaos to exposition. *Brain Research Bulletin.* 2021. 168. 74–88. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.12.012.
 26. Rotondo A., Mazzanti C., Dell'Osso L. et al. Catechol O-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am. J. Psychiat.* 2002. 159. 23–29. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.1.23.
 27. Кириченко Е.Н. Ген BDNF. *Генетическая энциклопедия «Генокарта».* 2020. 4. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/BDNF> (Дата обращения: 15 декабря 2023).
 28. Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н. и соавт. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор). *General reanimatology.* 2019. 15 (1). 70–86.
 29. Song M., Martinowich K., Lee F.S. BDNF at the synapse: why location matters. *Mol Psychiatry.* 2017. 22(10). 1370-1375. DOI: 10.1038/mp.2017.144.
 30. Toda T., Gage F.H. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell and Tissue Res.* 2018. 373 (3). 693-709. DOI: 10.1007/s00441-017-2735-4.
 31. Duman R.S., Deyama S., Foga a M.V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapidacting antidepressants. *Eur J. Neurosci.* 2019. DOI: 10.1111/ejn.14630.
 32. Gyekis J.P., Yu W., Dong S. et al. No association of genetic variants in BDNF with major depression: a meta- and genebased analysis. *Am J Med Genet.* 2013. 162b (1). 61–70. DOI: 10.1002/ajmg.b.32122.
 33. Colle R., Gressier F., Verstuyft C. et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. *J. Affect Disord.* 2015. 175. 233–240. DOI: 10.1016/j.jad.2015.01.013.
 34. Zheng, Y., Fan, W., Zhang, X. et al. Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. *Epigenetics.* 2016. 11 (2). 150–162.
 35. Ghaffari, A., Akbarfahimi, M., Rostami, H.R. Discriminative factors for post-stroke depression. *Asian J. Psychiatr.* 48. 2019. 101863. DOI:10.1016/j.ajp.2019.101863.
 36. Zhang Y., Lan R., Wang J. et al. Acupuncture reduced apoptosis and up-regulated BDNF and GDNF expression in hippocampus following hypoxia-ischemia in neonatal rats. *J. Ethnopharmacol.* 2015. 172. 124–132. DOI: 10.1016/j.jep.2015.06.032.

References:

1. Damulin I.V., Parfenov V.A., Skoromets A.A. et al. Circulatory disorders in the brain and spinal cor. Bolezni nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachey. 1. Moscow. Meditsina. 2005. 232-303. in Russian.
2. Gaete, J.M., Bogousslavsky, J. Post-stroke depression. Expert Rev. Neurother. 2008. 8(1). 75-92 DOI 10.1586/14737175.8.1.75
3. Avedisova A.S., Zakharova K.V., Gaskin V.V., et al. Apathetic depression in the elderly kinic and neuroimaging characteristics. International congress dedicated to World Stroke Day, proceedings of the congress. M. 2017. 7-17. in Russian.
4. Skvortsova V.I., Gubskiy L.V., Stakhovskaya L.V. et al. Ischemic stroke. Neurology: national guidelines. Moscow. GEOTAR-media. 2009. 593-615. in Russian.
5. Shakhparonova N.V., Kadykov A.S. Depression in cerebrovascular disease. Diagnostic and treatment issues. Nervnye bolezni. 2015. (3). 30-34. in Russian.
6. 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. 129 (3). 283-96. DOI 10.1080/00207454.2018.1527328.
7. Kanner A.M. Depression in Neurological Disorders. Cambridge: Lundbeck Institute. 2005. 170.
8. Filatova E.G. Post-stroke depression. Meditsinskiy sovet. 1S. 2017. 47-51. in Russian.
9. Voznesenskaya T.G. Depression in cerebrovascular disorders. Meditsinskiy sovet. 2012. (4). 12-16. in Russian.
10. Kuptniratsaikul V., Kovindha A., Dajpratham P. Main outcomes of stroke rehabilitation: a multi-centre study in Thailand. J Rehabil Med. 2009. 41(1). 54-58. DOI 10.2340/16501977-0288.
11. Petrova E.A., Savina M.A., Georgievskaya N.A. et al. Post-stroke affective disorders. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2011. 111(10). 12-17. in Russian.
12. Mikhaylov V.A., Druzhinin A.K., Shova N.I. Affective poststroke disorders: pathogenesis, diagnosis, treatment. Obozrenie psikiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M.Bekhtereva. 2018. (1). 115-119. in Russian.
13. Robinson R.G. The clinical neuropsychiatry of stroke. Cognitive, Behavioral and Emotional Disorders following Vascular Brain Injury. Second edition. Cambrige. 2006. 317-354.
14. Thorlund K., Druyts E., Wu P. et al. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. J Am Geriatr Soc, 2015. 63. 1002-1009.
15. Terroni, L., Amaro Jr., E., Iosifescu, D.V. et al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study. World J. Biol. Psychiatry. 2011. 12 (7). 539-548.
16. Lutsenko V.K. Peptides and synapses: mechanisms of CNS regulation. Moscow. Znanie. 1986. 63. in Russian.
17. Frank D., Gruenbaum B.F., Zlotnik A. et al. Pathophysiology and Current Drug Treatments for Post-Stroke Depression: A Review. Int J Mol Sci. 2022. 23(23). DOI: 10.3390/ijms232315114
18. Shepeleva I.I., Chekhonin I.V., Chernysheva A.A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of depressive disorders. Molekulyarnaya meditsina. 2021. 19(3). 8-16. DOI 10.29296/24999490-2021-03-02. in Russian.
19. Karkusova M.D. Biological effects of serotonin (review article). Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. 2022. (6). DOI 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12. in Russian.
20. Francescangeli J., Karamchandani K., Powell M. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. Int J Mol Sci. 2019. 20(9). 2288. DOI: 10.3390/ijms2009228.
21. Devlin A.M., Brain U., Austin J. et al. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. PLoS One. 2010. 5(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0012201
22. Kang H.J., Lee E.H., Kim J.W. et al. Association of SLC6A4 methylation with long term outcomes after stroke: focus on the interaction with suicidal ideation. Scientific Reports. 2021. 11(2710). DOI: 10.1038/

s41598-021-81854-9

23. Bamanan O.A., AlKhalili Y. Physiology, Serotonin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2023 Jul 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>
24. Ramasubbu R., Tobias R., Buchan A.M. et al. Serotonin transporter gen promoter region polymorphism associated with post-stroke major depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006. 18. 96-9.
25. Sarkar A., Sarmah D., Datta A. et al. Post-stroke depression: Chaos to exposition. Brain Research Bulletin. 2021. 168. 74–88. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.12.012.
26. Rotondo A., Mazzanti C., Dell'Osso L. et al. Catechol O-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. Am. J. Psychiatr. 2002. 159. 23–29. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.1.23.
27. Kirichenko E.N. The BDNF gene. Geneticheskaya entsiklopediya «Genokarta» [Internet]. [cited 2020 Oct 10]. [about 4 p.]. Available from: <http://www.genokarta.ru/gene/BDNF>. in Russian.
28. Ostrova I.V., Golubeva N.V., Kuzovlev A.N. et al. Prognostic significance and therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor BDNF in brain injury (review). General reanimatology. 2019. 15(1). 70-86. in Russian.
29. Song M., Martinowich K., Lee F.S. BDNF at the synapse: why location matters. Mol Psychiatry. 2017. 22(10). 1370-1375. DOI: 10.1038/mp.2017.144.
30. Toda T., Gage F.H. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. Cell and Tissue Res. 2018. 373(3). 693-709. DOI: 10.1007/s00441-017-2735-4.
31. Duman R.S., Deyama S., Foga a M.V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapidacting antidepressants. Eur J. Neurosci. 2019. DOI: 10.1111/ejn.14630.
32. Gyekis J.P., Yu W., Dong S. et al. No association of genetic variants in BDNF with major depression: a meta- and genebased analysis. Am J Med Genet. 2013. 162b(1). 61-70. DOI: 10.1002/ajmg.b.32122.
33. Colle R., Gressier F., Verstuyft C. et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. J. Affect Disord. 2015. 175. 233-240. DOI: 10.1016/j.jad.2015.01.013.
34. Zheng, Y., Fan, W., Zhang, X. et al. Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. Epigenetics. 2016. 11(2). 150-162.
35. Ghaffari, A., Akbarfahimi, M., Rostami, H.R. Discriminative factors for post-stroke depression. Asian J. Psychiatr. 48. 2019. 101863. DOI:10.1016/j.ajp.2019.101863.
36. Zhang Y., Lan R., Wang J. et al. Acupuncture reduced apoptosis and up-regulated BDNF and GDNF expression in hippocampus following hypoxia-ischemia in neonatal rats. J. Ethnopharmacol. 2015. 172. 124-132. DOI: 10.1016/j.jep.2015.06.032.

Информация об авторах:

1. **Шишигин Дмитрий Валерьевич**, аспирант, врач-невролог неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, e-mail: dmitrij.shishigin@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-9957-821/
2. **Николаева Татьяна Яковлевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Неврология и психиатрия», e-mail: tyanic@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4201-8570/
3. **Таппахов Алексей Алексеевич**, к.м.н., доцент кафедры «Неврология и психиатрия», e-mail: dralex89@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4159-500X.

Author information:

1. **Shishigin V.D.**, Postgraduate student, Neurologist in the Neurology Department for Patients with Acute Cerebrovascular Disorders, e-mail: dmitrij.shishigin@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-9957-8217.
2. **Nikolaeva T.Y.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of «Neurology and Psychiatry», e-mail: tyanic@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4201-8570.

3. **Таррахов А.А.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of «Neurology and Psychiatry», e-mail: dralex89@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4159-500X.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025