

Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии

А.Н.Боголепова[✉]

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉ annabogolepova@yandex.ru

Аннотация

Цереброваскулярная патология является одной из важнейших причин инвалидизации. Депрессия, как сообщается, является наиболее распространенным психическим расстройством среди осложнений инсульта. Постинсультная депрессия отмечается примерно у 1/3 выживших пациентов с совокупной заболеваемостью 55%. Депрессия, возникшая после перенесенного инсульта, оказывает крайне негативное влияние на течение основного заболевания, ухудшая функциональное восстановление и качество жизни, увеличивая уровень смертности. Наличие у больного депрессивных расстройств является фактором риска развития дополнительных когнитивных нарушений, вплоть до деменции. В последние годы получено множество доказательств вовлечения нейротрофических факторов в патогенезе развития аффективных нарушений. У больных с депрессивным расстройством отмечено снижение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Более того нейротрофические факторы могут рассматриваться как возможные биомаркеры не только самого постинсультного депрессивного расстройства, но и ответа на терапию антидепрессантами. Накопленные данные свидетельствуют о том, что BDNF играет ключевую роль в патофизиологии постинсультной депрессии. Очень важным аспектом лечения постинсультной депрессии является применения, средств нейротрофического действия, одним из которых является церебролизин. Доклинические работы наглядно демонстрируют, что Церебролизин способен модулировать уровни нейротрофических факторов, демонстрируя функциональную эквивалентность нейропептидов Церебролизина и естественных нейротрофических факторов. Клинические исследования продемонстрировали эффективность Церебролизина в отношении постинсультной депрессии. Получены положительные данные о комбинированном применении Церебролизина и антидепрессантов.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, ишемический инсульт, постинсультная депрессия, нейротрофические факторы, BDNF, нейропластичность, церебролизин.

Для цитирования: Боголепова А.Н. Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 18–23. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190304

Review

The role of neurotrophic factors in development of post-stroke depression

Anna N. Bogolepova[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉ annabogolepova@yandex.ru

Abstract

Cerebrovascular disease is one of the most important causes of disability. Depression is reported to be the most widespread psychological disorder among stroke complications. Post-stroke depression is observed in about 1/3 of stroke survivors, the overall incidence rate is 55%. Depression that develops after stroke has a strong negative influence on the primary disease course, deteriorates functional improvement and quality of life and increases mortality rate. Depressive disorder in patients is a risk factor of additional cognitive disorders development, as much as to dementia. In recent years a lot of evidence on nerve growth factors involvement in pathogenesis of affective disorders development has been acquired. A decrease in brain-derived nerve factor (BDNF) levels was observed in patients with depressive disorders. Moreover, neurotrophic factors can be regarded as possible biomarkers not only of post-stroke depressive disorder itself but also of response to treatment with antidepressants. Acquired data show that BDNF has a key role in post-stroke depression pathophysiology. Use of medications with neurotrophic action such as cerebrolysin is an important aspect of post-stroke depression treatment. Preclinical studies showed that cerebrolysin influences levels of neurotrophic factor and demonstrated functional equivalence of cerebrolysin neuropeptides and neurotrophic factors. In clinical studies cerebrolysin effectiveness in post-stroke depression treatment was demonstrated. Positive results of cerebrolysin and antidepressants combined use were acquired.

Key words: cerebrovascular pathology, ischemic stroke, post-stroke depression, neurotrophic factors, BDNF, neuroplasticity, Cerebrolysin.

For citation: Bogolepova A.N. The role of neurotrophic factors in development of post-stroke depression. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 18–23. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190304

Около 15 млн человек ежегодно в мире болеют инсультом, из них около 5 млн умирают и столько же становятся инвалидами [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2016 г. в России цереброваскулярные заболевания были диагностированы в 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше, из них примерно у 1/4 ишемический инсульт [2].

Реализация сосудистой программы в РФ позволила достичь огромных успехов в лечении этой категории больных. Смертность от инсульта за 10 лет сократилась более чем вдвое, лишь за 5 последних лет – на 34% [3]. Однако неизбежным следствием этого является рост числа больных, живущих с последствиями инсульта. По имеющимся данным, выздоравливают только 10% пациентов с инсультом и 25% остаются с незначительными осложнениями. В то же время 40% больных с инсультом испытывают серьезные и тяжелые осложнения и нуждаются в особом уходе, из них 10% требуют постоянного и пожизненного ухода [4].

Депрессия, как сообщается, является наиболее распространенным психическим расстройством среди осложнений инсульта. Постинсультная депрессия (ПД) отмечается примерно у 1/3 выживших пациентов с совокупной заболеваемостью (55%) [5]. По данным разных исследований, частота ПД составляет от 10 до 64% [6–8]. В других исследованиях приводятся более значительные цифры. По данным R.Robinson и R.Jorge, депрессия диагностируется у более чем 85% больных с ишемическим инсультом [9].

Депрессия, возникшая после перенесенного инсульта, оказывает крайне негативное влияние на течение основного заболевания. ПД неблагоприятно влияет на функциональное восстановление и увеличивает уровень смертности [9, 10]. Кроме того, реабилитация пациентов с ПД сложнее, потому что депрессия связана с большей степенью нарушения повседневной активности и качества жизни [11, 12]. Наряду со снижением двигательной активности чаще возникают расстройства баланса, походки и как следствие – падения [13–16].

Больные с ПД имеют более тяжелые функциональные нарушения, большую длительность стационарного лечения, худшие результаты реабилитации, более высокий уровень смертности в первый год после инсульта [17].

Депрессия ассоциируется с нейropsychологическими нарушениями, в том числе замедлением протекания познавательных процессов, нарушением внимания, оперативной памяти и исполнительных функций [18]. Нарушения исполнительных функций, связанные как с цереброваскулярной патологией, так и с аффективным расстройством, могут взаимно потенцировать, приводя к более значимым неблагоприятным последствиям в отношении дальнейшего прогноза по сравнению с их влиянием по отдельности [19]. Наличие у больного депрессивных расстройств является фактором риска развития дополнительных когнитивных нарушений, вплоть до деменции. Выраженность когнитивных нарушений зависит от тяжести депрессивного расстройства [20].

Развитие ПД приводит к значимым нарушениям приверженности терапии у больных с цереброваскулярными заболеваниями, что влечет за собой трудности проведения вторичной профилактики [21].

Оценка больных с коморбидными состояниями и инсультом показала значительное увеличение экономических затрат при присоединении депрессии [22]. Кроме того, даже после ремиссии в течение длительного периода времени ПД имеет высокий риск рецидивирования [23].

Несмотря на все перечисленное, ПД часто не диагностируется и не лечится [24]. Недостаточная диагностика ПД часто обусловлена неспецифичностью основных симптомов и возможностью объяснения их как проявлений неврологической патологии. Наиболее распространенным симптомом являются нарушения сна, которые в сочетании с нарушениями аппетита и общей слабостью весьма часто встречаются у данной категории больных [25].

Чтобы лучше идентифицировать выживших после инсульта с риском развития депрессии, которым может быть полезна ранняя профилактика с помощью целевых стратегий в остром-подостром периоде после инсульта, необходимо выделение факторов риска.

Одним из наиболее исследуемых факторов считается локализация очага поражения. Однако в этом вопросе однозначного мнения пока нет. Большой метаанализ, включавший 31 исследование и около 5500 пациентов, показал, что отношение шансов развития ПД после левополушарных инсультов по сравнению с правополушарными было 1,11 (95% доверительный интервал – ДИ 0,82–1,49), а у мужчин по сравнению с женщинами – 0,68 (95% ДИ 0,58–0,81) [26]. В то же время 2 систематических обзора и другой метаанализ продемонстрировали отсутствие связи между риском ПД и локализацией очага инсульта [27, 28]. В другом недавнем систематическом обзоре предполагается, что связь между ПД и локализацией поражения зависит от стратификации времени между инсультом и оценкой эмоциональной сферы [29].

В качестве предиктора аффективных нарушений рассматривалось поражение белого вещества. Ассоциация между лейкоареозом и ПД зависит от его типа и времени после инсульта. Ранние депрессивные симптомы связаны с поражением перивентрикулярного белого вещества, а отсроченные тяжелые депрессивные расстройства – глубинных отделов [30].

В многомерном регрессионном анализе женский пол, более высокий уровень образования и тяжесть инсульта были определяющими факторами риска ПД [31]. Анализ впервые возникшей ПД у 1424 женщин на протяжении 5-летнего постинсультного периода выявил частоту депрессии у 21,4%, при этом у пациентов с хорошим восстановлением – 16,7%, тяжелыми формами инвалидности – 31,6% [32]. Большой интерес представляют данные, полученные в рамках одного из самых длительных наблюдательных ис-

следований – Framingham Heart Study. Основным объектом стали 832 участника, перенесшие первый инсульт в 1981–2003 гг. Продемонстрировано, что среди тех, у кого развилась ПД, большинство не имели депрессии на протяжении 5 лет до инсульта (69%); однако риск ПД был выше у больных с доинсультной депрессией (63%) по сравнению с лицами без аффективных расстройств в анамнезе (36%). По результатам этого исследования ПД чаще развивалась у женщин, пожилых людей, курильщиков и тех, у кого были нарушения активности в повседневной жизни, предшествующие инсульту [33].

Развитие депрессии определяется целым комплексом факторов, включая социально-демографические. В частности, показано, что депрессивные симптомы у женщин, живущих с супругом, менее серьезные, чем у одиноких. У лиц с высшим образованием выраженность депрессивных симптомов выше по сравнению с окончившими среднюю школу, но в то же время ниже у пациентов, которые жили с супругом, чем у одиноких [34]. Было показано, что уровень образования, доход и возраст оказывали значительное влияние на развитие депрессивных симптомов [35].

Патофизиология депрессии после инсульта остается неясной из-за ее предполагаемой многофакторной природы. В последнее время все больший интерес вызывает гипотеза о том, что патогенез депрессии связан с изменением пластичности нейрональных путей [36].

При развитии поражения головного мозга немедленно включаются дополнительные процессы нейропластичности. Компенсаторная нейропластичность, возникающая в поврежденном мозге, полностью отличается от процессов пластичности, встречающихся в здоровом мозге. Этот процесс инициируется критическими состояниями, таким как отек, воспаление, апоптоз, метаболические нарушения, дегенерация. Эти же процессы немедленно начинаются после ишемического повреждения [37]. Отмечаются укрепление существующих межнейрональных связей, активация ослабленных путей и формирование новых [38].

В результате поврежденная функция может быть восстановлена частично или полностью, потому что другие корковые или подкорковые структуры возьмут на себя роль пострадавшей области. В экспериментальных моделях синаптогенез был обнаружен в области, прилегающей к ткани, поврежденной инсультом, а также в областях интактного полушария [39]. Нейропластичность тесно связана с процессами нейрогенеза [40], которые происходят в определенных структурах мозга на протяжении всей жизни, тем не менее скорость пролиферации и способность вновь образованных нейронов выживать снижаются с возрастом. Нервные клетки генерируются в областях мозга, ответственных за обучение, память и восприятие обонятельных ощущений, а также в области повреждения [41]. Нейрогенез регулируется многими факторами, включая нейротрофины, ростовые факторы, гормоны, нейротрансмиттеры и микроэлементы [42].

В последние годы получено множество доказательств вовлечения нейротрофических ростовых факторов в патогенез развития ишемических и нейродегенеративных заболеваний. Нейротрофические факторы (НТФ) относятся к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность. При воздействии любых патологических агентов НТФ защищают нейрональные структуры от травматического, гипоксического, ишемического и других повреждений.

Традиционно НТФ разделены на 3 семейства белков: классические нейротрофины, лиганды НТФ глиальных клеток (GDNF) и нейропоэтические цитокины. Мозговой НТФ (BDNF) – самый распространенный нейротрофин в мозге, является членом группы фактора роста нейротрофинов. BDNF, как известно, участвует в процессе синапти-

ческой пластичности, играет решающую роль в развитии и пластичности центральной нервной системы, участвует в процессах обучения и памяти [43, 44].

Аутопсийные исследования выявили снижение уровня BDNF в мозге больных с депрессией [45–47]. Низкий уровень BDNF также был обнаружен в крови пациентов с депрессией с дальнейшим увеличением после лечения антидепрессантами [48–50]. Была продемонстрирована корреляция между уровнями тяжести большого депрессивного расстройства и BDNF [51].

Результаты метаанализа подтвердили, что концентрация BDNF в плазме у больных с депрессией ниже, чем у здорового контроля, и значительно увеличивается после лечения антидепрессантами [52].

Более того, НТФ могут рассматриваться как возможные биомаркеры ответа на терапию антидепрессантами. Продemonстрировано, что более низкие уровни VEGFD у больных при поступлении предсказывали последующее отсутствие ответа на терапию (отношение шансов 4,817, ДИ 95% 1,247–11,674). В дальнейшем у них продолжалось снижение уровней VEGF и VEGFC, в то время как у респондентов никаких существенных изменений отмечено не было [53]. Данные метаанализа подтвердили, что уровень BDNF может рассматриваться как маркер тяжести депрессии и ответа на терапию антидепрессантами при большом депрессивном расстройстве [54].

Сейчас получено немалое количество доказательств связи ПД и BDNF. Накопленные данные свидетельствуют о том, что BDNF играет ключевую роль в патофизиологии ПД. Проведенные исследования показали снижение уровня BDNF в плазме и уменьшение количества BDNF иммунореактивных позитивных нейронов у больных с ПД [55, 56]. Уровень BDNF в плазме крови положительно коррелировал с индексом Бартеля, общим баллом по MMSE (Mini-Mental State Examination) и негативно – с общим баллом по гериатрической шкале депрессии [57].

Несмотря на клиническую важность ПД, раннее и точное выявление симптомов депрессии для пациентов с инсультом остается серьезной проблемой в клинической практике. У больных с инсультом с когнитивными или речевыми нарушениями, спутанностью сознания выявление депрессивного настроения особенно затруднено. Идентификация конкретных биомаркеров может помочь повысить возможности диагностики ПД.

Выполнено предварительное исследование роли BDNF в качестве биомаркера ПД у пациентов с подострым инсультом; 38 больных с острым инсультом прошли стандартную программу реабилитации, во время которой отмечено значительное улучшение по короткой форме гериатрической шкалы депрессии (GDS-SF). Общий балл по GDS-SF достоверно коррелировал с уровнями BDNF в сыворотке в каждый момент времени ($p < 0,05$). Авторы предполагают, что сывороточный BDNF может быть использован в качестве биомаркера для оценки депрессивного настроения у пациентов с подострым инсультом [58].

Прогностическое значение BDNF подтверждено в другом исследовании. У пациентов, перенесших инсульт, уровень BDNF в сыворотке крови в острой фазе инсульта показал сильную взаимосвязь с развитием ПД в течение 3 мес после начала заболевания [59]. Недавний метаанализ наглядно продемонстрировал взаимосвязь снижения уровня концентрации BDNF в плазме крови больных с острым инсультом и высокой вероятностью развития ПД [60].

Безусловно, развитие депрессивного расстройства делает необходимым назначение антидепрессантов. Лечение последними также является одним из способов повышения содержания НТФ. В частности, под воздействием антидепрессантов увеличивается выработка BDNF [61]. В то же время в экспериментальных условиях показано антидепрессант-подобное действие BDNF [62].

Эти данные еще раз подчеркивают необходимость проведения антидепрессивной терапии, а также целесообразность применения средств нейротрофического действия. Однако больным, перенесшим инсульт, врачи редко назначают антидепрессанты. Одна из причин этого – высокие показатели лекарственного взаимодействия и значительный риск возникновения неблагоприятных событий [63]. В настоящее время Американское руководство по реабилитации и восстановлению инсультов у взрослых (Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association) указывает, что в лечении ПД могут быть использованы гетероциклические антидепрессанты (трициклические и тетрациклические) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [64].

Другим важным аспектом терапии должно быть использование препаратов нейротрофического действия, одним из которых является Церебролизин. Он представляет собой пептидный препарат, который имитирует действие естественных НТФ, защищает поврежденные от инсульта нейроны и способствует нейропластичности и нейрогенезу [65]. Церебролизин за счет активации собственных эндогенных факторов защиты и регенерации: улучшения внутриклеточного синтеза рецепторных, регуляторных белков, белков-транспортёров нейромедиаторов, с одной стороны (активация внутренних ресурсов ткани), и восстановления поврежденной структуры нейронов, нейрогенеза, синаптогенеза и олигодендрогенеза – с другой (стимуляция естественной нейрогенерации) – способствует стабилизации нейрональной моноаминергической трансмиссии, что приводит к нормализации психоэмоциональной сферы.

Экспериментальные исследования на моделях инсульта показали, что Церебролизин стабилизирует структурную целостность нейронов посредством ингибирования кальпаина, поддерживает формирование нейронных сетей, вызывает спрутинг нейронов и нейрогенез, и улучшает восстановление функций, сопровождаемое уменьшением объема инфаркта [66, 67].

Доклинические работы наглядно демонстрируют, что Церебролизин способен модулировать уровни НТФ. Так, в экспериментальной модели на культуре прогениторных клеток гиппокампа крысы наблюдали противодействие Церебролизина по отношению к отрицательным эффектам, оказываемым на нейрогенез фактором роста фибробластов 2. Данный эффект сходен с активностью CNTF и свидетельствовал о функциональной эквивалентности нейропептидов Церебролизина и НТФ [68]. Также в недавних исследованиях на трансгенных мышцах с моделируемой болезнью Альцгеймера продемонстрирована способность Церебролизина модулировать соотношение зрелых собственных нейтрофинов, что прямо свидетельствует о нейротрофической регуляции [69]. Существуют данные о том, что препарат способен увеличивать связывание BDNF к TrkB-рецепторам (увеличивая тем самым сигналы «выживания») [70].

Если обратиться к данным клинических исследований и прежде всего результатам метаанализа применения Церебролизина при ишемическом инсульте, то полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата в отношении восстановления двигательных, когнитивных нарушений и качества жизни, а также безопасности при лечении этой патологии [71].

Также были получены доказательства эффективности Церебролизина в отношении ПД. Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование эффективности Церебролизина в остром периоде ишемического инсульта в дозировке 30 мл на протяжении 21 дня (исследование CARS) показало статистически значимое снижение ПД у пациентов, полу-

чавших препарат, при оценке по гериатрической шкале депрессии [72]. Положительные эффекты применения препарата при повторных курсах подтверждены российским многоцентровым контролируемым рандомизированным исследованием. Проведена оценка влияния внутривенного введения 20 мл/сут Церебролизина в течение 10 дней в остром периоде и повторно через 6 мес у 240 больных в остром периоде полушарного ишемического инсульта [73]. Результаты исследования показали наличие значительной разницы между начальным уровнем и окончательным осмотром по шкале депрессии Гамильтона. По сравнению с динамикой показателей балльной оценки по данной шкале у пациентов группы контроля (16,28 балла) отмечено статистически достоверное улучшение на фоне терапии Церебролизином (7,68 балла; $p < 0,001$). Среднее улучшение по шкале Гамильтона у пациентов основной группы составило 8,6 балла.

Применение Церебролизина позволяет достичь лучших результатов при проведении реабилитационных мероприятий. Было проведено исследование сочетания эрготерапии и введения Церебролизина больным, перенесшим инсульт. В этом исследовании группа пациентов, получавшая Церебролизин, показала более раннее и значимое снижение уровня депрессии и социально-бытовой дезадаптации, чем группа, получавшая плацебо. Эффект оказался продолжительным и сохранялся при отсроченной оценке [74, 75].

Существуют положительные данные о комбинированном применении Церебролизина и антидепрессантов. Эффективность и безопасность использования сочетания флувоксамина и Церебролизина показаны у пациентов с депрессивными расстройствами после инсульта. Продемонстрирована высокая степень эффективности комплексной терапии как депрессивных расстройств, так и тревожных нарушений. Общие астенические проявления нормализовались только в результате комплексной терапии с Церебролизином, отмечено более значимое восстановление когнитивных нарушений, особенно улучшение концентрации внимания [76, 77]. Также было выявлено, что у больных с эндогенной депрессией терапевтический эффект сочетанного применения антидепрессантов с Церебролизином намного превышает таковой по сравнению с монотерапией антидепрессантами при лечении апато-адинамических депрессий. По сравнению с контрольной группой при назначении антидепрессантов с Церебролизином обнаруживаются более быстрое (на 1–2 нед) наступление и большая степень выраженности терапевтического эффекта в ходе курсового лечения, лучшая переносимость, в 2 раза меньшая частота побочных явлений у каждого больного, а также «нейтрализующее» влияние Церебролизина на психические и соматовегетативные побочные эффекты антидепрессантов [78].

Стоит отметить, что в клинических работах подтверждено, что после проведения курса препарата у людей с различной патологией наблюдались изменения содержания в сыворотке крови различных НТФ, которые коррелировали с улучшением состояния: препарат снижал уровень фактора некроза опухоли α и увеличивал уровень IGF-I, а также повышал уровень BDNF в крови у пациентов с болезнью Альцгеймера [79, 80], увеличивал содержание BDNF у больных после острой черепно-мозговой травмы [81]. Интересны работы в рамках рассматриваемой темы у пациентов с постинсультной афазией, в которых Церебролизин в дозировке 20 мл в течение 20 дней наряду с положительными клиническими эффектами (максимально возможное улучшение состояния речи за первый проведенный курс нейрореабилитационных мероприятий, особенно у больных с очень грубыми и грубыми речевыми нарушениями) способствовал повышению количества BDNF, CNTF и NGF [82–84].

Таким образом, ПД является одним из распространенных и серьезных осложнений ишемического инсульта, требующим специальной коррекции. Природа развития и проявления аффективных нарушений весьма многообразны, что в ряде случаев приводит к трудностям диагностики. Одним из вероятных механизмов развития депрессивного расстройства считаются нарушения нейропластичности, сопровождающиеся нарушениями продукции НТФ. Церебролизин, оказывая действие, подобное естественным НТФ, продемонстрировал свою эффективность в терапии ПД.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- De Ryck A, Brouns R, Geurden M et al. Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014; 27 (3): 147–58.
- Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашия М.М. Инсульт. Пошаговая инструкция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashian M.M. Insult. Poshagovaya instruktsiia. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- Скворцова В.И. Интервью Министра Вероники Скворцовой «Независимой газете». <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/05/17/5449-intervyu-ministra-veroniki-skvortsovoy-nezavisimoy-gazete>
- [Skvortsova V.I. Interv'iu Ministra Veroniki Skvortsovoi "Nezavisimoi gazete". <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/05/17/5449-intervyu-ministra-veroniki-skvortsovoy-nezavisimoy-gazete> (in Russian).]
- Alajbegovic A, Djellilovic-Vranic J, Nakicevic A et al. Post stroke depression. *Med Arch* 2014; 68 (1): 47–50.
- Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol. Ther* 2018; 184: 131–44.
- Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 7: 258–61.
- Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36: 1330–40.
- Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M et al. Poststroke depression: an 18-month follow-up. *Stroke* 2003; 34: 138–43.
- Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: A review. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 221–31.
- Spalletta G, Robinson RG. How should depression be diagnosed in patients with stroke? *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121 (6): 401–3.
- Chau JP, Thopson DR, Twinn S et al. Determinants of participation restriction among community dwelling stroke survivors: a path analysis. *BMC Neurol* 2009; 9 (49): 1–7.
- Teoh V, Sims J, Milgrom J. Psychosocial predictors of quality of life in a sample of community-dwelling stroke survivors: a longitudinal study. *Top Stroke Rehabil* 2009; 16 (2): 157–66.
- Morris J, Oliver T, Kroll T et al. The importance of psychological and social factors in influencing the uptake and maintenance of physical activity after stroke: a structured review of the empirical literature. *Stroke Res Treat* 2012; 2012: 1–20.
- Thilarajah S, Mentiplay BF, Bower KJ et al. Factors Associated With Post-Stroke Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2017 (published Online First: 24 Oct 2017).
- Park G-Y, Im S, Lee S-J et al. The Association between Post-Stroke Depression and the Activities of Daily Living/Gait Balance in Patients with First-Onset Stroke Patients. *Psychiatry Investig* 2016; 13: 659–64.
- Prasomsri J, Jalayondeja C, Bovonsunthonchai S et al. Walking and stair climbing abilities in individuals after chronic stroke with and without mental health problem. *J Med Assoc Thai* 2014; 97 (Suppl. 7): S10–15.
- Matsuzaki S, Hashimoto M, Yuki S et al. The relationship between post-stroke depression and physical recovery. *J Affect Dis* 2015; 176: 56–60.
- Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychol Bull* 2013; 139: 81–132.
- Douven E, Aalten P, Staals J et al. Co-occurrence of depressive symptoms and executive dysfunction after stroke: associations with brain pathology and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; jnnp-2017-317548 (published Online First: 14 Feb 2018).
- Гусев Е.И., Богородова А.Н. Когнитивные нарушения и деменция. М.: Группа Ремедиум, 2018. [Gusev E.I., Bogolepova A.N. Kognitivnye narusheniia i dementsiia. Moscow: Gruppya Remedium, 2018 (in Russian).]

21. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Сидоренко Т.В. и др. Приверженность основной терапии у больных с постинсультной депрессией. *Неврол. журн.* 2011; 4: 1–6. [Gusev E.I., Boiko A.N., Sidorenko T.V. et al. Priverzhennost' osnovnoi terapii u bol'nykh s postinsul'tnoy depressiei. *Nevrol. zhurn.* 2011; 4: 1–6 (in Russian).]
22. Brilleman SL, Purdy S, Salisbury C et al. Implications of comorbidity for primary care costs in the UK: a retrospective observational study. *Br J Gen Pract* 2013; 63: 274–82.
23. Ayerbe L, Ayis S, Rudd AG et al. Natural history, predictors, and associations of depression 5 years after stroke: The South London Stroke Register. *Stroke* 2011; 42: 1907–11.
24. Cuijpers P, Beekman AT, Reynolds CF. Preventing depression: a global priority. *JAMA* 2012; 307 (10): 1033–4.
25. Nakase T, Tobisawa M, Sasaki M, Suzuki A. Outstanding Symptoms of Poststroke Depression during the Acute Phase of Stroke. *PLoS ONE* 2016; 11 (10): e0163038. DOI: 10.1371/journal.pone.0163038
26. Zhang Y, Zhao H, Fang Y et al. The association between lesion location, sex and poststroke depression: Meta-analysis. *Brain and Behavior* 2017; 7: e00788. <https://doi.org/10.1002/brb3.788>
27. Carson AJ, MacHale S, Allen K et al. Depression after stroke and lesion location: A systematic review. *Lancet* 2000; 356: 122–6.
28. Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: A critical review of literature. *Heart and Lung* 2009; 38: 151–62.
29. Wei N, Yong W, Li X et al. Post-stroke depression and lesion location: A systematic review. *J Neurol* 2015; 262: 81–90.
30. Bae KY, Kang HJ, Kim JW et al. Associations of white matter hyperintensities with poststroke depression: A 1-year longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019; 34 (1): 162–8. DOI: 10.1002/gps.5005
31. Tsai C-S, Wu Ch-L, Hung T-H et al. Incidence and risk factors of poststroke depression in patients with acute ischemic stroke: A 1-year prospective study in Taiwan. *Biomed J* 2016; 39: 195–200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2015.10.004>
32. Salinas J, Ray RM, Nassir R et al. Factors Associated With New-Onset Depression Following Ischemic Stroke: The Women's Health Initiative. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e003828. DOI: 10.1161/JAHA.116.003828
33. Salinas J, Beiser A, Himali JJ et al. Factors Associated with New-Onset Depression After Stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2016. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15110388
34. Park E-Y, Kim J-H. An analysis of depressive symptoms in stroke survivors: verification of a moderating effect of demographic characteristics. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 132. DOI 10.1186/s12888-017-1292-4
35. Park EY, Shin IS, Kim JH. A meta-analysis of the variables related to depression in Korean patients with a stroke. *J Korean Acad Nurs* 2012; 42 (4): 537–48.
36. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. *Трудный пациент.* 2010; 10: 11–6. [Gusev E.I., Bogolepova A.N. Rol' protsessov neiroplastichnosti v razvitií depressivnykh rasstroiv. *Trudnyi patsient.* 2010; 10: 11–6 (in Russian).]
37. Liguz-Lecznar M, Kossut M. Influence of inflammation on poststroke plasticity. *Neural Plast* 2013; 258582. DOI: 10.1155/2013/258582
38. Martin B, Wang R, Cong WN et al. Altered learning, memory, and social behavior in type 1 taste receptor subunit 3 knock-out mice are associated with neuronal dysfunction. *J Biol Chem* 2017; 292: 11508–30. DOI: 10.1074/jbc.M116.773820
39. Law HC, Szeto SS, Quan Q et al. Characterization of the molecular mechanisms underlying the chronic phase of stroke in a cynomolgus monkey model of induced cerebral ischemia. *J Proteome Res* 2017; 16: 1150–66. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00651
40. Klein R, Mahlberg N, Ohren M et al. The neural cell adhesion molecule-derived (NCAM)-peptide FG loop (FGL) mobilizes endogenous neural stem cells and promotes endogenous regenerative capacity after stroke. *J Neuroimmune Pharmacol* 2016; 11: 708–20. DOI: 10.1007/s11481-016-9694-5
41. Zelenitsova-Levitskiy K, Talmi Z, Abboud-Jarrou G et al. Negatively regulates neural stem cell self-renewal through Bmi-1 signaling. *Front Mol Neurosci* 2017; 10: 124. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00124
42. Aimone JB, Li Y, Lee SW et al. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev* 2014; 94: 991–1026. DOI: 10.1152/physrev.00004.2014
43. Yang L, Zhang Z, Sun D et al. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 495–502.
44. Kim JM, Stewart R, Kang HJ et al. A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression. *J Affect Dis* 2013; 149: 93–9.
45. Pandey GN, Ren X, Rizavi HS et al. Brain derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in postmortem brain of teenage suicide victims. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 1047–61. DOI: 10.1017/S1461145708009000
46. Karege F, Vaudan G, Schwald M et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Mol Brain Res* 2005; 136: 29–37. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2004.12.020
47. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR et al. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch General Psychiatry* 2003; 60: 804–15. DOI: 10.1001/archpsyc.60.8.804
48. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* 2014; 19: 791–800. DOI: 10.1038/mp.2013.105
49. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527–32. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005
50. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 1169–80. DOI: 10.1017/S1461145708009309
51. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 1169–80.
52. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527–32.
53. Pisoni A, Strawbridge R, Hodsdoll J et al. Growth Factor Proteins and Treatment-Resistant Depression: A Place on the Path to Precision. *Front. Psychiatry* 2018; 9: 386. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00386
54. Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, Iwata N. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Front Psychiatry* 2017; 8.
55. Zhou Z, Lu T, Xu G et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with post-stroke depression but not with BDNF gene Val66Met polymorphism. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 185–9.
56. Li Y, Peng C, Guo X et al. Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor and Tyrosine Kinase B in Cerebellum of Poststroke Depression Rat Model. *Chin Med J* 2015; 128: 2926–31.
57. Cichoń, Bijak M, Czarny P et al. Increase in Blood Levels of Growth Factors Involved in the Neuroplasticity Process by Using an Extremely Low Frequency Electromagnetic Field in Post-stroke Patients. *Front. Aging Neurosci* 2018; 10: 294. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00294
58. Chang WH, Shin MA, Lee A et al. Relationship between Serum BDNF Levels and Depressive Mood in Subacute Stroke Patients: A Preliminary Study. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 3131. DOI: 10.3390/ijms19103131
59. Li J, Zhao YD, Zeng JW et al. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression. *J Affect Dis* 2014; 168: 373–9.
60. Xu HB, Xu YH, He Y et al. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor May Indicate the Development of Poststroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 709–15.
61. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (1): 70–5.
62. Deyama S, Bang E, Kato T et al. Neurotrophic and Antidepressant Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor Require Vascular Endothelial Growth Factor. *Biol Psychiatry* 2018. pii: S0006-3223 (18)32099-7. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.12.014
63. Hackett ML, Anderson CS, House A et al. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003437.
64. Winstein CJ, Stein J, Arena R et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47: e98–e169.
65. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012; 48 (Suppl. A): 3–24. DOI: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716
66. Wronski R, Tompa P, Hutter-Paier B et al. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca²⁺-dependent protease, calpain. *J Neural Transm* 2000; 107: 145–57.
67. Hanson LR, Liu XF, Ross TM et al. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage. *Am J Neuroprotec Neuroregen* 2009; 1: 62–8
68. Chen H, Tung YC, Li B et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol Aging* 2007; 28 (8): 1148–6268.
69. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R et al. Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci Res* 2013; 91: 167–77.
70. Hampson DR, Windisch M, Baskys A. Increased binding of BDNF to TrkB induced by the anti-dementia drug Cerebrolysin. *Soc Neurosci* 1997; 23: 1896.
71. Bornstein NM, Guekht A, Vester J et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci* 2018; 39: 629–40. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>
72. Muresanu DF, Heiss W-D, Hoemberg V et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke* 2015; 47: 151–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009416
73. Чуканова Е.И., Гусев Е.И., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином. *Качеств. клин. практика.* 2011; 3: 14–37.

- [Chukanova E.I., Gusev E.I., Belousov D.Iu. et al. Rezultaty mnogotsentrovogo randomizirovannogo kontroliruemogo kliniko-ekonomicheskogo issledovaniia terapii ostrogo perioda ishemicheskogo insulta Tserebrolizinom. *Kachestv. klin. praktika*. 2011; 3: 14–37 (in Russian).]
74. Мальцева М.Н., Шмонин А.А. Использование препарата церебролизин в программе эрготерапевтической нормализации качества жизни у пациентов с депрессией, перенесших ишемический инсульт. *Поликлиника*. 2017; 1 (1): 12–4.
[Mal'tseva M.N., Shmonin A.A. Ispolzovanie preparata tserebrolizin v programme ergoterapevicheskoi normalizatsii kachestva zhizni u patsientov s depressiei, perenesshikh ishemicheskii insult'. *Poliklinika*. 2017; 1 (1): 12–4 (in Russian).]
75. Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Дидур М.Д., Мельникова Е.В. Церебролизин в программе эрготерапевтической коррекции у пациентов-мужчин с постинсультной депрессией. Эффективная фармакотерапия. 2017; 19: 74–9.
[Mal'tseva M.N., Shmonin A.A., Didur M.D., Mel'nikova E.V. Tserebrolizin v programme ergoterapevicheskoi korrektsii u patsientov-muzhchin s postinsul'tnoi depressiei. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2017; 19: 74–9 (in Russian).]
76. Ларинова Т.И., Луканин А.Н., Ужегова И.В., Яковец Ю.Е. Возможности комплексной терапии при реабилитации инсульта. *Рус. мед. журн.* 2007; 8: 1155–7.
[Larionova T.I., Lukanin A.N., Uzhegova I.V., Yakovets Iu.E. Vozmozhnosti kompleksnoi terapii pri rehabilitatsii insulta. *Rus. med. zhurn.* 2007; 8: 1155–7 (in Russian).]
77. Зуйкова Н.Л., Израелин А.Ю., Гушанская Е.В., Медведев В.Э. Церебролизин в терапии депрессий. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 15 (1): 41–6.
[Zuikova N.L., Israelian A.Iu., Gushanskaia E.V., Medvedev V.E. Tserebrolizin v terapii depressii. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013; 15 (1): 41–6 (in Russian).]
78. Пантелеева Г.П., Артюх В.В., Крылова Е.С. и др. Оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий с помощью препарата Церебролизин®. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012; 14 (1): 23–9.
[Panteleeva G.P., Artiukh V.V., Krylova E.S. i dr. Optimizatsii psikhofarmakoterapii endogennykh depressii s pomoshch'iu preparata Cerebrolysin®. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2012; 14 (1): 23–9 (in Russian).]
79. Alvarez XA, Sampredo C, Cacabelos R et al. Reduced TNF- α and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with neurotrophic agent Cerebrolysin. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19 (6): 1–6. DOI: 10.1093/ijnp/ruw024
80. Alvarez XA, Alvarez I, Iglesias O et al. Synergistic Increase of Serum BDNF in Alzheimer Patients Treated with Cerebrolysin and Donepezil: Association with Cognitive Improvement in ApoE4 Cases. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19 (6): 1–6. DOI: 10.1093/ijnp/ruw024
81. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Влияние нейротрофической терапии на динамику когнитивных функций при черепно-мозговой травме. *Доктор.Ру. Неврология и Психиатрия*. 2014; 6 (94): 29–32.
[Selianina N.V., Karakulova Iu.V. Vliianie neurotroficheskoi terapii na dinamiku kognitivnykh funktsii pri cherepno-mozgovoi travme. *Doktor.Ru. Nevrologia i Psikhiaitria*. 2014; 6 (94): 29–32 (in Russian).]
82. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малоюкова Н.Г. и др. Оценка влияния терапии церебролизином у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF, в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 106 (7): 68–70.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. et al. Otsenka vliianiia terapii tserebrolizinom u patsientov s postinsul'tnoi afaziei na uroven' BDNF, v zavisimosti ot nalichii ili otsutstviia narushenii uglevodnogo obmena. *Zhurn. nevrologii i psikhiaitrii im. S.S.Korsakova*. 2015; 106 (7): 68–70 (in Russian).]
83. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. Влияние Церебролизина на постинсультную афазию и уровень фактора роста нервов при нарушениях углеводного обмена. *Доктор.ру. Неврология и Психиатрия*. 2015; 5–6: 25–30.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Remennik A.Iu., Kerimova E.I. Vliianie Tserebrolizina na postinsul'tnuiu afaziiu i uroven' faktora rosta nervov pri narusheniakh uglevodnogo obmena. *Doktor.ru. Nevrologia i Psikhiaitria*. 2015; 5–6: 25–30 (in Russian).]
84. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. Динамика уровня цилиарного нейротрофического фактора у пациентов с постинсультной афазией и нарушениями углеводного обмена на фоне терапии Церебролизином. *Доктор.ру. Неврология и Психиатрия*. 2015; 5–6: 25–30.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Remennik A.Iu., Kerimova E.I. Dinamika urovnia tsiliarnogo neurotroficheskogo faktora u patsientov s postinsul'tnoi afaziei i narusheniami uglevodnogo obmena na fone terapii Tserebrolizinom, *Doktor.ru. Nevrologia i Psikhiaitria*. 2015; 5–6: 25–30 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Боголепова Анна Николаевна – проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: annabogolepova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6327-3546

Anna N. Bogolepova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: annabogolepova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6327-3546

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019